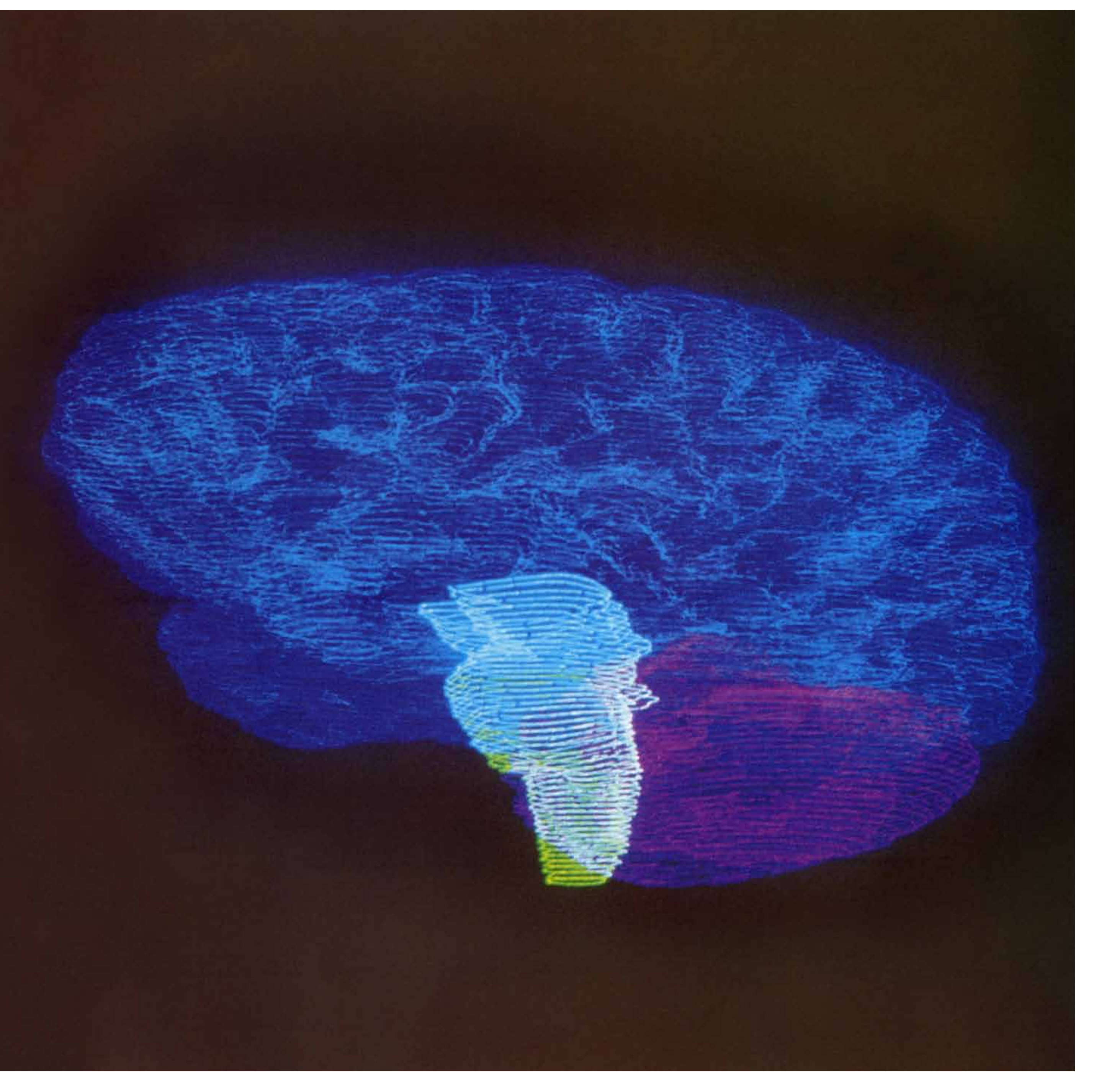
INVESTIGACION Y CIENCIA

Edición en español de **SCIENTIFIC AMERICAN**



EL CEREBRO

Noviembre 1979

300 Ptas.

Los espacios en gris
corresponden a publicidad
en la edición impresa

Número 38
Noviembre 1979

INVESTIGACION Y CIENCIA

Edición en español de SCIENTIFIC AMERICAN

EDITA: Prensa Científica, S.A.
Calabria, 235-239
Barcelona-29 (ESPAÑA)

Colaboradores de este número:

Asesoramiento y traducción:

Joandomènec Ros: *El cerebro;* Ramón Fontarnau y Frances E. Lynd: *La neurona;* Jesús Palomeque: *Microsistemas de neuronas;* Cristóbal Mezquita: *Organización del cerebro;* Ramón Fontarnau y Frances E. Lynd: *Desarrollo del cerebro;* Monique Robert: *Química del cerebro;* Joandomènec Ros: *Mecanismos cerebrales de la visión;* Carlos Oppenheimer: *Mecanismos cerebrales del movimiento;* José Manuel García de la Mora: *Especializaciones del cerebro humano;* Jesús Palomeque: *Enfermedades cerebrales;* José Manuel García de la Mora: *Reflexiones en torno al cerebro;* Luis Bou: *Juegos matemáticos;* José E. Myro y Alicia Menéndez: *Taller y laboratorio.*

Libros:

Luis Alonso y Jaime Terrades



LA PORTADA

La ilustración de la portada es una imagen del cerebro humano normal generada por una computadora. La superficie del córtex cerebral es de color azul oscuro, la del cerebro púrpura y la del pedúnculo cerebral azul claro (o amarillo allí donde no hay otras estructuras superpuestas). La parte frontal del cerebro se halla ligeramente girada hacia el observador. Esta imagen fue creada por un grupo de investigadores del laboratorio de Robert B. Livingston, en la Universidad de California en San Diego. Se basa en las imágenes de la superficie cortada de un cerebro, seccionado en un microtomo gigante. Se trazaron en una memoria de ordenador imágenes de la superficie realizadas a intervalos regulares y se exhibieron como un objeto tridimensional sobre un sistema de proyección Evans & Sutherland.

Suscripciones:
Prensa Científica, S.A.
Calabria 235-239
Barcelona-29 (España)
Teléfono 322 05 51 ext. 41

Condiciones de suscripción:
España:
Un año (12 números): 2200 pesetas
Extranjero:
Un año (12 números): 36 U.S.$
Ejemplar atrasado ordinario:
225 pesetas
Ejemplar atrasado extraordinario:
340 pesetas

Distribución para España:
Distribuciones de Enlace, S.A.
Ausias March, 49, Barcelona-10

Distribución para los restantes países:
Editorial Labor, S.A.
Calabria, 235-239, Barcelona-29

Publicidad:
Madrid:
Gustavo Martínez Ovín
Avda. de Moratalaz, 137, Madrid-30
Tel. 430 84 81
Cataluña:
Miguel Munill
Balmes, 191, 2.°, 2.ª, Barcelona-6
Tels. 218 44 45 y 218 40 86

Controlado
por O.J.D.



PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

La fotografía de la portada es cortesía de Robert B. Livingston

Página	Fuente
8	Fritz Goro
10-11	Patricia J. Wynne
12-15	Museo Cajal, Madrid
16	Ilil Arbel
18	Barbara F. Reese y Thomas S. Reese
22	Charles Gilbert y Torsten N. Wiesel
24-25	Carol Donner
26	John E. Heuser y Thomas S. Reese
27	John E. Heuser y S. R. Salpeter
28-29	Albert Miller
30-31	John E. Heuser
32	John E. Heuser (*arriba*), Albert Miller (*abajo*)
33	Albert Miller
36	Alfred T. Lamme
38	Patricia J. Wynne
39-46	Allen Beechel
55	Fritz Goro
56	Paul I. Yakovlev
57	Carol Donner
58	Henry F. Hall y Diane Major (*arriba y centro*), Ilil Arbel (*abajo*)
60	Carol Donner (*arriba*), Albert Miller (*abajo*)
62-69	Albert Miller
72	Pasko Rakic
74-80	Tom Prentiss
81	Michael J. Cochran y Mary Bartlett Bunge (*izquierda*), Steven R. Rothman (*derecha*)
82-83	Tom Prentiss
87	Floyd E. Bloom, Gary S. Jones y Jacqueline F. McGinty
88-95	Adolph E. Brotman
96	Stephen Hunt
101	David H. Hubel y Torsten N. Wiesel
102	Alan D. Iselin
103	David H. Hubel y Torsten N. Wiesel
104	Alan D. Iselin
105	David H. Hubel y Torsten N. Wiesel (*arriba*), Alan D. Iselin (*abajo*)
106	Alan D. Iselin
107	Alan D. Iselin (*arriba*), David H. Hubel y Torsten N. Wiesel (*medio y abajo*)
108	Alan D. Iselin
109	David H. Hubel y Torsten N. Wiesel
110-111	Alan D. Iselin
112	David H. Hubel y Torsten N. Wiesel
116-118	Robert E. Burke y Peter Tsairis
119-124	Bunji Tagawa
129	Ilil Arbel
130-136	Carol Donner
137	Albert M. Galaburda
141	Fred J. Hodges III
142	Jerry S. Wolinsky (*izquierda*), Ilil Arbel (*derecha*)
143-144	Ilil Arbel
146	David Bodian
151-162	Elio García Austt, W. Buño y M. Alonso
165-181	Ilil Arbel
184-190	Michael Goodman

ISSN 0210-136X
Dep. legal: B. 38.999-76
Fotocomposición Tecfa
Guizpúzcoa, 36 (local 1) Barcelona-20
Cayfosa. Santa Perpetua de Moguda
Barcelona
Printed in Spain - Impreso en España

Los autores

DAVID H. HUBEL ("El cerebro") detenta la cátedra George Packer Berry de neurobiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Nacido en Windsor, Ontario, se licenció en ciencias y doctoró en medicina en la Universidad McGill. Estudió después neurología clínica durante tres años en el Montreal Neurological Institute, e ingresó como residente en neurología en el Johns Hopkins Hospital. Al año siguiente empezó a realizar investigaciones neurofisiológicas en el Walter Reed Army Institute of Research en Washington, y en 1958 se incorporó al departamento de fisiología de la Universidad Johns Hopkins. Se trasladó a Harvard en 1960.

CHARLES F. STEVENS ("La neurona") es profesor de fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale. Realizó sus estudios de licenciatura sobre psicología experimental en la Universidad de Harvard, graduándose en la de Yale y en la Rockefeller. Desde 1963 hasta 1975 perteneció al cuerpo docente de fisiología y biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, concendiéndosele un año sabático durante el curso académico 1969-70, que pasó en el Instituto Lorentz de Física Teórica de la Universidad de Leiden.

ERIC R. KANDEL ("Microsistemas de neuronas") enseña fisiología y psiquiatría. Dirige el departamento de neurobiología y comportamiento de la Facultad de Medicina de la Universidad de Columbia. Vienés de nacimiento, se graduó en Harvard en 1952, doctorándose en la Universidad de Nueva York en 1956. Después de un año de prácticas como médico interno del Hospital Montefiore de Nueva York, trabajó por tres años, subvencionado con una beca por el National Institute of Mental Health, en citología del hipocampo. En París, y con otra subvención oficial, empezó a investigar con Ladislav Tauc el sistema nervioso del caracol marino *Aplysia*. Desde entonces Kandel ha continuado trabajando en la misma especie *Aplysia*. En el año 1965 volvió a la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York para formar un grupo en neurobiología, y en el 1974 se trasladó a Columbia.

WALLE J. H. NAUTA y MICHAEL FEIRTAG ("Organización del cerebro") han colaborado durante más de cuatro años en un libro de texto de neuroanatomía. Nauta es Institute Professor en el departamento de psicología del Instituto de Tecnología de Massachusetts y neuroanatómico del McLean Hospital en Belmont, Mass. Nacido en Indonesia, se formó en la Universidad de Leiden y en la Universidad de Utrech, donde obtuvo el doctorado en medicina en 1942 y el doctorado en anatomía y neurofisiología en 1945. Después de ejercer funciones docentes en las Universidades europeas de Utrecht, Leiden y Zurich, trabajó desde 1951 a 1964 como neurofisiólogo en el Walter Reed Army Institute of Research en Washington y enseñó neuroanatomía en el departamento de anatomía de la Universidad de Maryland. En 1964 fue nombrado profesor del MIT. Nauta ha recibido el Research Career Award del National Institute of Mental Health y el Karl Spencer Lashley Award por investigación en neurobiología de la American Philosophical Society. Feirtag es un editor del *Technology Review*, revista que publica el MIT.

W. MAXWELL COWAN ("Desarrollo del cerebro") tiene a su cargo la cátedra Edison de neurobiología y es jefe del departamento de anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington. Natural de Sudáfrica, recibió su formación de pregraduado en la Universidad de Witwatersrand. En 1953 pasó a la Universidad de Oxford para obtener su Ph.D. y completar su formación médica, y fue miembro del Pembroke College de 1958 hasta 1966. En 1966 emigró a los Estados Unidos, y enseñó en la Universidad de Wisconsin; a los dos años pasó a la Universidad de Washington. La mayor parte del trabajo científico de Cowan ha versado sobre la organización del sistema límbico y el desarrollo del sistema visual.

LESLIE L. IVERSEN ("Química del cerebro") está a la cabeza de la unidad de farmacología del Medical Research Council en Cambridge, Inglaterra. Antes de graduarse, se estuvo formando en el Trinity College, de la Universidad de Cambridge, donde prosiguió sus estudios, obteniendo el título de doctor en bioquímica y farmacología en 1964. Al año siguiente, se fue a los Estados Unidos para disfrutar una beca de postdoctorado en los laboratorios de Julius Axelrod, del National Institute of Mental Health, y de Steven Kuffler, de la Facultad de Medicina de Harvard. Posteriormente, volvió a Inglaterra para entrar en la plantilla investigadora del departamento de farmacología de Cambridge. En 1967, fue elegido Locke Research Fellow de la Royal Society, y en 1971 se convirtió en el director de la unidad de farmacología neuroquímica. Iversen es redactor jefe del *Journal of Neurochemistry* y presidente de la Asociación Europea de Neurociencia.

DAVID H. HUBEL (véase la primera columna) y TORSTEN N. WIESEL ("Mecanismos cerebrales de la visión") han colaborado a lo largo de casi 20 años en estudios del sistema visual de los mamíferos. Wiesel detenta la cátedra Robert Winthrop y preside el departamento de neurobiología de la Facultad de Medicina de Harvard. Nacido en Suecia, obtuvo su grado de doctor en medicina en 1954 en el Instituto Carolino de Estocolmo. Después de un año como instructor de fisiología, marchó a los Estados Unidos para incorporarse a la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Se incorporó a la de Harvard en 1959.

EDWARD V. EVARTS ("Mecanismos cerebrales del movimiento") es jefe del Laboratorio de Neurofisiología del National Institute of Mental Health. Se graduó en medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard en 1948 y se especializó en psiquiatría y neurología en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston, en el National Hospital de Londres y en la Payne Whitney Clinic de Nueva York. Su interés por las ciencias del cerebro surgió durante un año de investigación con Karl Spencer Lashley en los Yerkes Laboratories of Primate Biology en Florida. En 1953 Evarts comenzó su trabajo de investigación en los National Institutes of Health, donde combinó las técnicas conductistas que había aprendido en Yerkes con técnicas de registro de la actividad de neuronas cerebrales de monos que gozaban de libertad de movimiento. Desde entonces ha desarrollado las técnicas de estudio de la actividad cerebral durante los movimientos volitivos para llegar a explorar funciones cerebrales superiores tales como la atención, la memoria y la motivación.

NORMAN GESCHWIND ("Especializaciones del cerebro humano") es pro-

fesor de neurología en la cátedra James Jackson Putnam de la Facultad de Medicina de Harvard y director de la sección de neurología del Hospital Beth Israel de Boston. Es también profesor en el departamento de psicología y en la Escuela de Ciencias y Tecnología de la Salud del Instituto de Tecnología de Massachusetts. Estudió en la Universidad de Harvard y se licenció en su Facultad de Medicina, después de lo cual siguió cursos de especialización en Boston y en Londres. Geschwind ha centrado sus investigaciones en la relación entre la anatomía del cerebro y la conducta, incluyendo la organización cerebral del lenguaje, las afasias y los cambios emocionales resultantes de las lesiones del cerebro, así como los procesos evolutivos del lenguaje y las asimetrías funcionales del córtex.

SEYMOUR S. KETY ("Enfermedades cerebrales") enseña psiquiatría en la Facultad de Medicina de Harvard y es director de los Laboratorios para la Investigación Psiquiátrica en el Centro de Investigación Mailman y el McLean Hospital en Belmont, Mass. Estudió en la Universidad de Pennsylvania, donde obtuvo su licenciatura en 1936 y su doctorado en medicina en 1940. Tras estar becado por el National Research Council en el Massachusetts General Hospital volvió a la Facultad de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, donde estuvo por ocho años en el departamento de farmacología y fisiología. En 1942 desarrolló el tratamiento del citrato para el envenenamiento por plomo (un antecedente de las actuales terapias) y en 1945 desarrolló una técnica para medir el flujo sanguíneo cerebral en el hombre, que aplicó posteriormente a los estudios de la circulación y del metabolismo del cerebro en sus estados normales y patológicos. En 1951 se convirtió en el primer director científico del National Institute of Mental Health y del National Institute of Neurological Diseases and Stroke, y en 1956 se convirtió en jefe del Laboratorio de Medicina Clínica del National Institute of Mental Health. Entró a formar parte del profesorado de la Facultad de Medicina de Harvard en 1967. Gran parte de la investigación de Seymour S. Kety se relaciona con el papel de los mecanismos biológicos en las enfermedades mentales y con la importancia de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia.

ELIO GARCIA-AUSTT y WASHINGTON BUÑO ("Ritmos eléctricos del cerebro e integración sensoriomotriz") son neurofisiólogos, doctores en medicina graduados en la Universidad de Uruguay. Forman parte de la sección de neurología experimental del departamento de investigación del Centro Especial "Ramón y Cajal" de la Seguridad Social de Madrid desde su fundación. Son profesores contratados de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. García-Austt dirigió el laboratorio de neurofisiología de la Facultad de Medicina de Montevideo hasta 1973, año en que se radicó en España. Trabajó en Chile con J. V. Luco y desempeñó en México la cátedra Arturo Rosenblueth. Ha publicado numerosos trabajos sobre desarrollo de las funciones nerviosas, presión endocraneana y fisiología del sueño. Buño fue profesor asistente del departamento de fisiología de la Facultad de Medicina de Montevideo hasta que se radicó en España en 1973. Fue becario postdoctoral del NIH de los Estados Unidos y "Artigas" de la Universidad del Uruguay, trabajando durante 2 años en el departamento de neurociencias de la Universidad de California en San Diego con T. H. Bullock y R. B. Livinston. Ha publicado trabajos sobre mecanismos de transducción sensorial, modulación de la entrada sensorial y ritmos cerebrales.

F. H. CRICK("Reflexiones en torno al cerebro") es profesor de técnicas de investigación en el Instituto Salk de estudios biológicos, de La Jolla, California. Sus estudios de licenciatura en física los realizó en el University College de Londres, pero hubo de interrumpir los de doctorado en 1939 al estallar la segunda guerra mundial. Durante ésta trabajó para el Almirantazgo británico en el perfeccionamiento de minas magnéticas y acústicas. En 1947 pasó a estudiar biología en la Universidad de Cambridge, formando parte también del Medical Research Council Unit, que tenía entonces sus locales en los Laboratorios Cavendish. Se asoció a James D. Watson en 1951, y su colaboración científica les permitió proponer, dos años después, la hipótesis de la doble estructura helicoidal de la molécula del ADN y un modelo de su replicación. Crick se doctoró en 1954 con una tesis sobre la difracción de los rayos X en los polipéptidos y en las proteínas. Después colaboró durante varios años con Sydney Brenner en estudios de genética y bioquímica que aclararon algunos puntos del código genético. En 1962 compartió con Watson y con M. H. F. Wilkins el premio Nobel de fisiología y medicina.

Hace...

José M.ª López Piñero

...cien años

Aparecieron los estudios sobre la circulación cerebral de Charles Labbe y Elie Lucas. El primero describió los tipos de comunicación existentes en las distintas partes del sistema venoso cerebral. Detalló las comunicaciones entre las venas en la superficie encefálica, entre los senos de la duramadre y entre el sistema venoso cortical y el central. Por otra parte, consideró probable la presencia, en la piamadre, de anastomosis arteriovenosas no capilares. Lucas confirmó, con sus propias investigaciones experimentales, la distribución de las arterias cerebrales que había propuesto Duret en 1873. Sin embargo, no admitió la tesis de este autor según la cual a cada arteria correspondería una zona cerebral determinada sin comunicación de importancia con las vecinas.

L. Unger presentó ante la Academia de Ciencias de Viena los resultados de sus investigaciones sobre la estructura de la corteza cerebral y sobre el desarrollo de los tejidos nerviosos centrales. Insistió en que las células corticales aparecían envueltas en una red de carácter continuo, constituido por prolongaciones celulares; esta red, a su vez, la consideró sumergida en una sustancia fundamental, homogénea o finamente granulosa, sobre cuya naturaleza especuló ampliamente. En el estudio del desarrollo de los tejidos nerviosos se interesó también por la aparición del retículo a partir de las células, creyendo haber demostrado que el de la sustancia gris se continuaba sin interrupción con el de la sustancia blanca.

Sigmund Freud, que entonces tenía veintitrés años, publicó el trabajo titulado *Notiz ueber eine Methode zur anatomischen Preparation des Nervensystems* (Nota sobre un método de preparación anatómica del sistema nervioso). El método consistía en el empleo de una solución de ácido nítrico diluido y glicerina, para obtener preparaciones anatómicas del cerebro y otras partes del sistema nevioso de los animales superiores.

Paul Broca dio a conocer sus indagaciones anatómicas comparadas acerca de las circunvoluciones cerebrales y los centros olfatorios. El estudio sistemático de los diversos grupos de mamíferos le convenció de que las diferencias que presentan su morfología cerebral no son absolutas, ya que observó transiciones que le permitieron determinar con seguridad las partes análogas y reconocer la invariabilidad de sus conexiones. Entre otras hipótesis, defendió la relación existente entre la importancia de la función olfativa en cada especie y el desarrollo que en ella alcanzan ciertas partes de sus hemisferios cerebrales. Esta relación sirvió de fundamento a su división de los mamíferos en "osmáticos" y "anosmáticos".

Las investigaciones experimentales sobre las funciones cerebrales de Luigi Luciani y Augusto Tamburini condujeron a hallazgos relacionados con los centros corticales de la visión y de la audición. Afirmaron que, en el perro, el centro de la visión estaba situado en una larga zona cortical de la segunda circunvolución externa que se extiende desde la región frontal hasta el comienzo de la occipital, mientras que en los monos comprendía el pliegue curvo y gran parte de la convexidad del lóbulo occipital contiguo. Igualmente concluyeron que el centro de la audición del perro ocupaba la parte más elevada de la tercera circunvolución externa y el del mono, la región homóloga, es decir, las dos circunvoluciones temporo-esfenoidales superior y media. Comprobaron que, tanto en los perros como en los monos, los centros corticales de la visión y de la audición podían ser estimulados eléctricamente.

Jean Martin Charcot y Jean Albert Pitres defendieron el método anatomoclínico como el más adecuado para el estudio de las localizaciones motoras en la corteza cerebral humana. Consideraban que los resultados de los experimentos realizados en animales, cualquiera que fuera su interés para la especie utilizada, no podían ser aplicados de modo incontrolado a la fisiología y a la patología humana. Pensaban que, por el contrario, el análisis más riguroso era el basado en la comparación de los signos clínicos observados en enfermos neurológicos y las lesiones anatómicas cerebrales descubiertas en las necropsias. En consecuencia, aplicaron este método a una serie de casos de lesiones corticales. Llegaron a proponer varios centros motrices, como, por ejemplo, el de los movimientos de la lengua, situado en el pie de la tercera circunvolución frontal y en la porción vecina de la circunvolución frontal ascendente. Advirtieron, sin embargo, que no debía hablarse de localizaciones precisas y estimaron que el problema necesitaba ser investigado con mucho mayor detenimiento.

...cincuenta años

Constantin von Monakow dedicó un artículo a la llamada "Brainkommision", o consejo internacional para el estudio del cerebro. Hizo un resumen histórico de las iniciativas destinadas a constituir dicho organismo y recordó que la Primera Guerra Mundial las había hecho fracasar. Defendió la necesidad de volver a plantear su fundación, organizándolo de acuerdo con las exigencias de la cooperación internacional en un grupo de disciplinas que tendía cada vez más a disgregarse en subespecialidades.

Apareció el libro de Tilly Edinger, *Die fossilen Gehirne* (Los cerebros fósiles). Este autor había realizado un minucioso estudio de los cráneos fósiles de diferentes especies hallados en los distintos estratos geológicos. Vertiendo yeso en el interior de dichos cráneos, pudo reconstruir de manera bastante exacta los cerebros que habían contenido. En su libro, apreciado en la época como una importante contribución a la anatomía comparada y filogenética del sistema nervioso central, ofreció una serie muy amplia de estas reconstrucciones, con más de doscientas figuras.

Michele Emma dio a conocer los resultados de sus investigaciones sobre la anatomía estructural y la citología del *locus niger*. Se centraron principalmente en la posición del núcleo de sus células y en las relaciones entre el pigmento, los cuerpos de Nissl y el retículo neurofibrilar. Aportaron también un estudio sistemático de la distribución y las variaciones cuantitativas normales, en el *locus niger*, del pigmento y de las grasas.

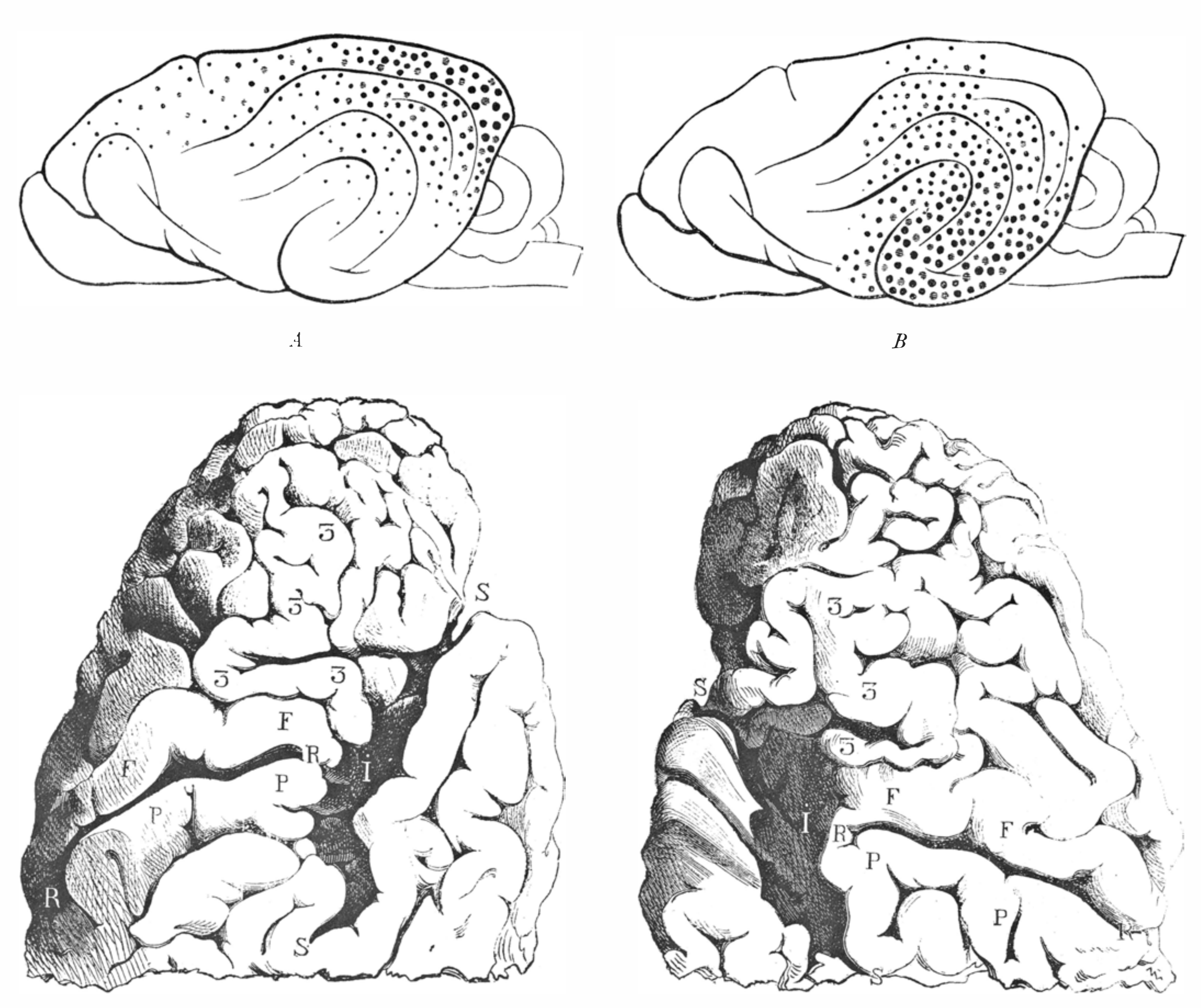
Paul Tcherniakofsky publicó una revisión de conjunto de los conocimientos sobre química del cerebro. Aunque el gran tratado de Thudichum no había sido superado como estudio monográ-

fico sobre el tema, consideró que sus métodos resultaban ya toscos e insuficientes. Defendió especialmente la asociación del análisis químico ordinario con las técnicas histoquímicas, entonces de reciente aparición. Ejemplificó el carácter complementario de ambos métodos con los resultados, aparentemente contradictorios, que ofrecían acerca de la presencia de fosfátidos en el cerebro sano y en la parálisis general progresiva.

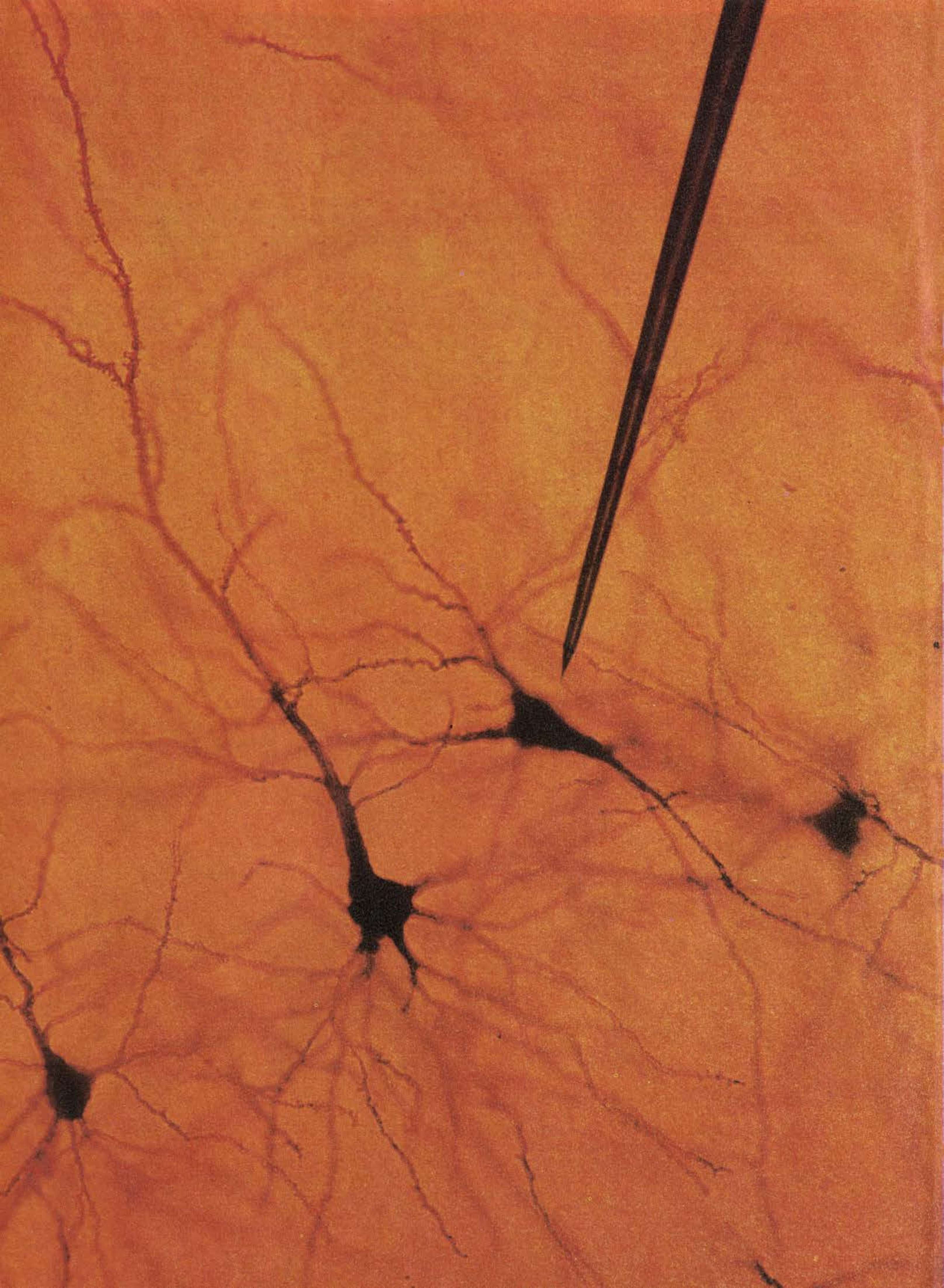
A. D. Speranski defendió que era necesario dedicar mayor atención al papel del cerebro en los fenómenos inmunitarios. Postuló que el sistema nervioso central, no solamente participaba en todos los procesos patológicos locales y generales, sino que a menudo los controlaba. A favor de este aspecto de su doctrina panneurogénica, adujo las conclusiones de sus trabajos experimentales sobre lesiones segmentarias cerebrales, que actuaban como factores patogénicos determinantes de diferentes transtornos patológicos de expresión "localizada" o "general".

Constantin Levaditi y varios colaboradores suyos en el Instituto Pasteur de París, entre ellos el valenciano Vicente Sanchís Bayarri, investigaron la encefalo-mielitis producida por el *Toxoplasma cuniculi* en varios animales de experimentación. Los resultados contribuyeron a aclarar numerosos problemas etiológicos en el terreno de la neuropatología. Demostraron la penetración de algunos de estos protozoos en el citoplasma de las neuronas y apoyaron la hipótesis de que el mecanismo de la inmunidad adquirida del neuroeje era exclusivamente tisular e independiente de las propiedades parasiticidas de los humores orgánicos.

En el laboratorio de Cajal, José María Villaverde realizó una investigación sistemática de las lesiones cerebrales producidas por las sales de plomo. Describió, en primer término, las alteraciones saturninas de los vasos del cerebro, en especial las del tejido mesodérmico perivascular. En segundo lugar, los transtornos de carácter agudo y las lesiones atróficas de las neuronas. Por último, los tipos lesionales degenerativos de la neuroglía protoplásmica, con degeneración vacuolar de los gliocitos y fragmentación de las prolongaciones gliales.



Los dos métodos utilizados hace cien años en la investigación de las localizaciones cerebrales eran el experimental y el anatomoclínico. La figura superior representa la localización, en el cerebro del perro, de los centros corticales de la visión y de la audición, según las investigaciones experimentales de Luciani y Tamburini. La inferior, procedente de los estudios anatomoclínicos de Charcot y Pitres, compara una tercera circunvolución frontal derecha humana de dimensiones normales con otra atrofiada en su parte posterior.



El cerebro

Introducción a un número extraordinario sobre la neurobiología y su problema central: ¿Cómo funciona el cerebro humano? Aunque se han hecho progresos notables, esta preguna sigue siendo una de las más profundas de la ciencia

David H. Hubel

¿Puede el cerebro comprender el cerebro? ¿Puede él comprender la mente? ¿Se trata de una computadora gigante, de algún otro tipo de máquina gigantesca, o de algo más? Son preguntas que nos planteamos con frecuencia, y quizá valga la pena ponerlas sobre el tapete. Cuando alguien afirma que no puede esperarse que un cerebro comprenda el cerebro, viene a decir que nadie puede levantarse en el aire tirando de los cordones de sus zapatos. Pero la analogía no es forzosamente obligada. Basta una breve ojeada a lo que se ha conseguido en el camino hacia la comprensión del cerebro para convencer al lector de este número de *Investigación y Ciencia* de que se ha progresado mucho desde el tiempo de los frenólogos. Y el ritmo actual de avance es rápido. Por ello, y a todos los efectos prácticos, los neurobiólogos están trabajando con el presentimiento de que pueden llegar a comprender el cerebro, y por el momento lo están haciendo bien.

En mi opinión, las dificultades encerradas en preguntas como ésas son de orden semántico. Están cargadas con palabras tales como "comprender" y "mente", vocablos útiles para muchos fines pero de contornos mal definidos y fuera de lugar cuando se aplican a tales preguntas, a las que vacían de significado, cuando no impiden que se les dé una respuesta.

El cerebro es un tejido. Un tejido complicado, de urdimbre intrincada, que no se parece a nada de lo que conocemos en el universo, pero está compuesto por células, como lo está cualquier tejido. Se trata, desde luego, de células muy especializadas, pero funcionan siguiendo las leyes que rigen a todas las demás células. Sus señales eléctricas y químicas pueden detectarse, registrarse e interpretarse, y sus sustancias químicas identificarse; las conexiones que constituyen la urdimbre de fieltro del cerebro pueden cartografiarse. En pocas palabras, el cerebro puede ser objeto de estudio, al igual que puede serlo el riñón.

El problema aparece cuando preguntamos por la comprensión, porque este término lleva implícitamente consigo una revelación o iluminación súbita, la existencia de un momento en el que podemos decir que abandonamos la oscuridad del túnel. Para mí no está claro que un momento así pueda existir, ni que sepamos cuándo se presenta.

El estudio del cerebro es un campo de investigación muy viejo; y antes lo fue ya de especulación. Su ritmo se aceleró mucho a finales del siglo XIX. Desde la segunda guerra mundial, nuevas técnicas han aportado avances significativos, y, en los últimos diez años aproximadamente, la neurobiología se ha convertido en una de las ramas más activas de toda la ciencia. El resultado ha sido una virtual explosión de descubrimientos y de hallazgos recientes. No obstante, la investigación del cerebro se encuentra sólo en sus inicios. La increíble complejidad del cerebro es, además de una frase hecha, un hecho cierto.

El problema de la comprensión del cerebro nos recuerda el problema de la comprensión de las proteínas. En cada organismo debe haber millones de estas invenciones moleculares ingeniosamente complicadas, cada una de ellas muy diferente de la siguiente. Conseguir los detalles estructurales de una sola parece requerir años, por no hablar ya de conocer su funcionamiento exacto. Si conocer las proteínas significa saber cómo funcionan todas ellas, las perspectivas seguramente no son optimistas. De manera análoga, el cerebro está constituido por un número muy elevado de subdivisiones (aunque no por millones de ellas), cada una con una arquitectura y un diagrama de circuito especiales; describir una de estas divisiones no es, ciertamente, describirlas todas. De ahí que la comprensión será lenta (aunque sólo fuera por razones prácticas de tiempo y de mano de obra), segura (así lo esperamos) y asintótica, con avances espectaculares, desde luego, pero verosímilmente sin un punto final.

Mente es, también, una palabra útil pero, ¡ay!, todavía más desdibujada. Puesto que su definición es engañosa, hablar de comprenderla (no el puro vocablo sino la cosa a la que el vocablo remite) es hablar de un ejercicio de gimnasia mental que parece hallarse fuera de la ciencia natural. Se atribuye al matemático G. H. Hardy aquello de que los matemáticos son gente que no sólo no saben de qué están hablando, sino que tampoco les importa. A quienes discuten en profundidad temas como la fisiología de la mente probablemente les importa, pero soy incapaz de ver de qué manera podrán nunca saber de qué hablan.

El número de células nerviosas, o neuronas, que constituyen los aproximadamente 1350 gramos del cerebro del hombre es del orden de 10^{11} (cien mil millones), más menos un factor de 10. Las neuronas están rodeadas, sostenidas y alimentadas por células gliales, cuyo número es asimismo elevado. Una neurona típica consta de un cuerpo celular, que tiene de cinco a 100 micrometros (milésimas de milímetro) de diámetro, del que emanan una fibra principal, el axón, y varias ramas fibrosas, las dendritas. El axón puede producir ramas entorno a su punto de arranque y con

TRES UTENSILIOS ESENCIALES para el neurobiólogo se representan simbólicamente en la fotografía de la página opuesta. Los tres utensilios son el microscopio, la tinción selectiva del tejido nervioso y el microelectrodo. La imagen es una micrografía óptica de varias neuronas teñidas mediante el método de Golgi (método de tinción que fue ampliamente utilizado por don Santiago Ramón y Cajal) y correspondientes a una sección de tejido cerebral obtenido del córtex visual de un mono; la larga aguja es el extremo de un microelectrodo dispuesto como si tuviera que registrar los impulsos eléctricos generados por una de las células. La escena (recogida por Fritz Goro) se presenta aumentada 500 diámetros.

frecuencia se ramifica extensamente cerca de su extremo. En términos generales, las dendritas y el cuerpo celular reciben señales de entrada; el cuerpo celular las combina y las integra (para decirlo en términos sencillos, las promedia) y emite señales de salida; a él le cumple también el mantenimiento general de la célula. El axón transporta las señales de salida a los terminales axónicos, que distribuyen la información a un nuevo conjunto de neuronas.

El sistema de señales es doble: eléctrico y químico. La señal generada por una neurona y transportada a lo largo de su axón es un impulso eléctrico, pero la señal es transmitida de una célula a otra mediante moléculas de sustancias transmisoras que fluyen a través de un contacto especializado, la sinapsis, entre un suministrador de información (un terminal de axón u, ocasionalmente, una dendrita) y un receptor de información (una dendrita, un cuerpo celular o, a veces, un terminal axónico). Por lo general, una neurona es alimentada por cientos o miles de otras neuronas, y, a su vez, ella alimenta a cientos o miles de neuronas.

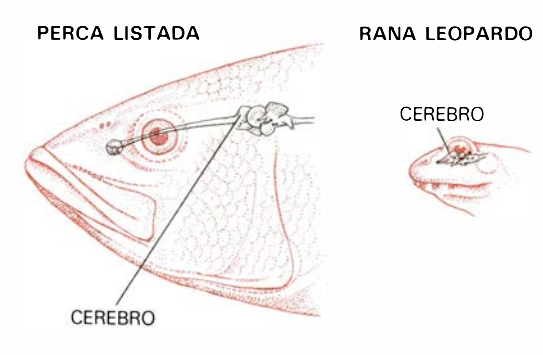
Esto puede bastarnos para establecer una comparación entre el cerebro y la computadora. La mayoría de neurobiólogos estarían de acuerdo, para los fines de esta exposición, en que el cerebro puede considerarse como una máquina que no posee propiedades que se hallen más allá del alcance de la ciencia. No obstante, también es cierto que no todos los neurobiólogos aceptarían una proposición como ésa. Por otra parte, todo el mundo convendrá seguramente en que la computadora es una máquina y nada más. Y así, según las preferencias y convicciones de cada cual, el cerebro y la computadora son en cierto sentido fundamentalmente similares o radicalmente distintos. En mi opinión, las argumentaciones no resolverán el dilema.

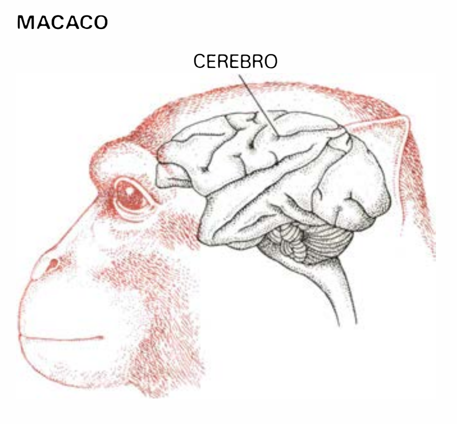
Si suponemos que tanto el cerebro como la computadora son máquinas, ¿cómo hemos de compararlos? El ejercicio es interesante. Las computadoras han sido inventadas por el hombre, quien, por tanto, las comprende enteramente, si puede decirse que los seres humanos comprenden algo; lo que no saben es cómo serán las computadoras del futuro. El cerebro fue creado por evolución, y permanece sin conocerse desde muchos puntos de vista importantes. Ambas máquinas procesan información y las dos trabajan con señales que podemos calificar, en primera aproximación, de eléctricas. En las versiones más grandes, ambas tienen muchos elementos. Sin embargo, aquí existe una diferencia interesante. Parece bastante simple para las células ser manufacturadas biológicamente y, de hecho, las neuronas son producidas en número prodigioso. No parece ser tan fácil aumentar los elementos de una computadora, aunque los números se elevan rápidamente. Sin embargo, si se considera que los elementos del sistema nervioso no son las neuronas, sino las sinapsis, me es difícil imaginar que las computadoras puedan nunca darles alcance. Nadie desearía verse obligado a contar el número de sinapsis del cerebro, pero cifrarlas en 10^{14} (100 billones) no resulta ningún dislate.

Otra diferencia todavía más importante es de orden cualitativo. El cerebro no depende de nada que se parezca a un programa secuencial lineal; al menos así es para todas las partes de las que se conoce algo. Su conformación resulta más afín al circuito de un aparato de radio o de televisión, o quizás a cientos o miles de estos circuitos en serie y en paralelo, prolijamente entrecruzados. El cerebro parece basarse en una estrategia de complejidad de circuito con un soporte físico relativamente avanzado, cuyos elementos trabajan a velocidades reducidas, que se miden en milésimas de segundo; la computadora depende de programas, tiene muchos menos elementos y trabaja a velocidades en donde importan hasta las millonésimas de segundo. Entre los circuitos cerebrales debe haber muchos dedicados a hacer que la evolución prosiga mediante impulsos de competencia y sexuales. Hasta ahora, la computadora parece libre de todo esto; evoluciona por otros medios.

¿Cómo ha de estudiarse un órgano como el cerebro? El principal enfoque, desde luego, es estudiar sus componentes y después intentar averiguar cómo funcionan en su conjunto. Esto se hace sobre todo en animales, más que en el hombre. Los principios de la función neuronal son notablemente similares en animales tan alejados como los caracoles y el hombre, y parte sustancial de lo que conocemos acerca del impulso nervioso se aprendió estudiándolo en el calamar. Las mismas estructuras principales del cerebro son tan parecidas, por ejemplo, en el gato y en el hombre que, para la mayoría de los problemas, no parece haber diferencia en estudiar el cerebro de uno u otro. Además, la neurobiología sobresale por la extensa gama de enfoques y técnicas que se han dado cita en ella, desde la física y la bioquímica hasta la psicología y la psiquiatría. En ninguna otra rama de la investigación resulta tan imprescindible un planteamiento general de tan amplio alcance, enfoque pluridisciplinar éste que ha comenzado a ser realidad en los últimos años.

La neuroanatomía y la neurofisiología han constituido tradicionalmente las dos grandes ramas, trabadas entre sí, de la propia neurobiología. La anatomía aspira a describir los distintos elementos del cerebro y de qué forma se mantienen unidos; la fisiología se plantea cómo funcionan las distintas partes y cómo trabajan en conjunto. Los investigadores en estos dos campos han tendido a seguir direcciones diferentes, e incluso han trabajado en distintos departamentos universitarios, cuando en realidad son mutuamente interdependientes. La mayoría de neuroanatomistas modernos no se contentan con una simple descripción de la estructura y de las relaciones espaciales por sí mismas, sino que van más allá y se preguntan para qué sirven las estructuras y las conexiones. La fisiología, por otra parte, es imposible sin la anatomía.





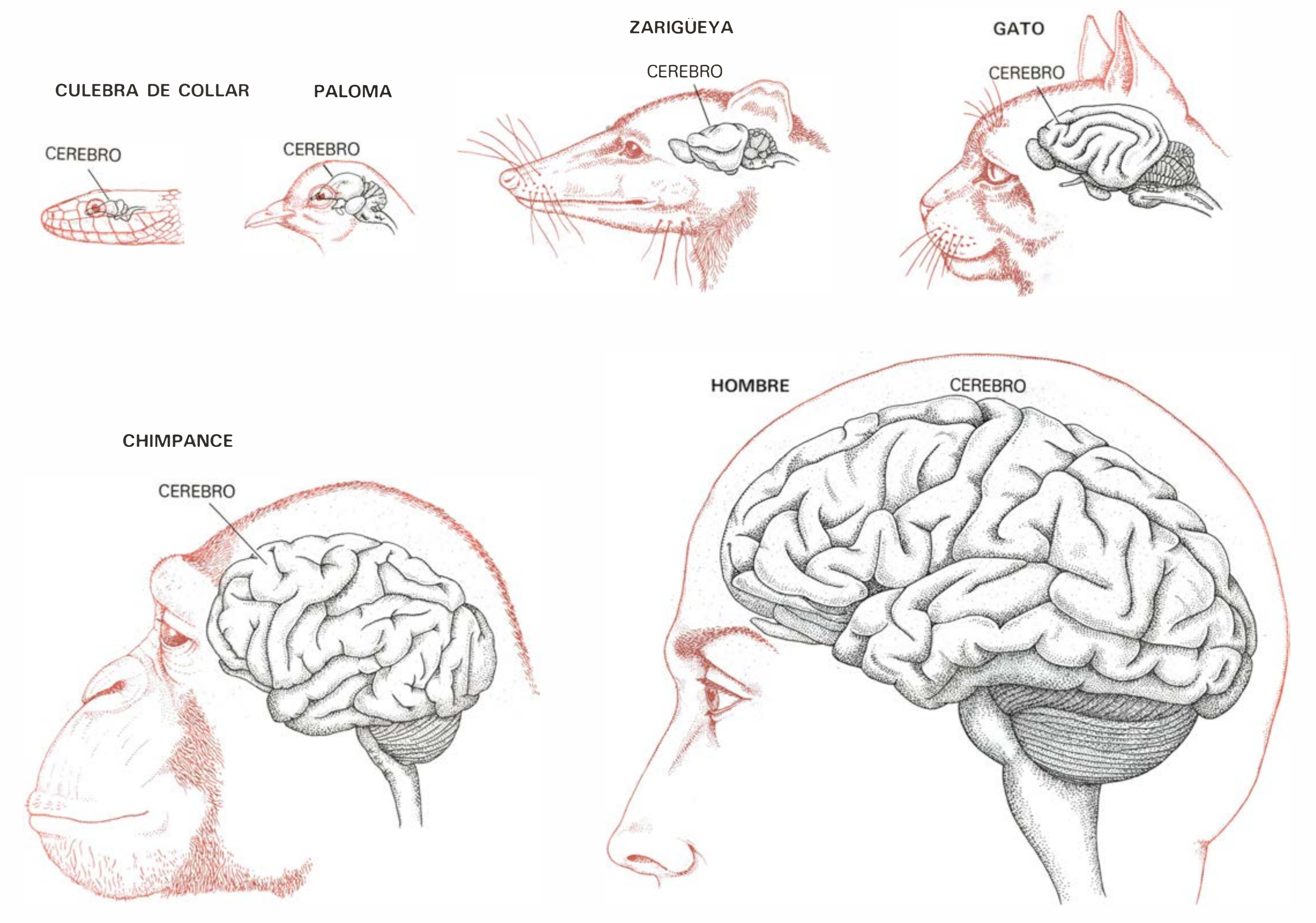
EL AUMENTO PROGRESIVO en el tamaño del cerebro en los vertebrados es evidente en las

En cada uno de los estadios de su desarrollo, tanto la neuroanatomía como la neurofisiología han tenido que esperar hasta que las ciencias físicas les pudieran proporcionar los instrumentos y las técnicas necesarios. La neurona es demasiado pequeña para ser observada a simple vista, pues sólo se aprecia una diminuta mancha, demasiado reducida como para que sus señales se registren a través de los cables ordinarios. Para elevarse desde los estadios más rudimentarios, la anatomía precisó del microscopio óptico y, después, del microscopio electrónico; la fisiología, por su lado, requirió la ayuda del microelectrodo. Una y otra disciplina fueron deudoras del descubrimiento de métodos de tinción del tejido nervioso cada vez más selectivos.

Los logros fundamentales de los neuroanatomistas de la primera mitad de este siglo fueron: el reconocimiento de que la neurona constituía la unidad básica del tejido nervioso y el descubrimiento de que las neuronas se hallaban interconectadas con un elevado grado de orden y especificidad. Los fisiólogos empezaron con buen pie al descifrar, en términos eléctricos y químicos, el modo en que la neurona transmite sus mensajes. Estos dos conjuntos de realizaciones no han revelado, ni mucho menos, cómo funciona el cerebro, pero proporcionan una base de trabajo absolutamente esencial. Una manera de ver cuán lejos ha llegado la neurobiología (e, implícitamente, lo enormemente lejos que ha de llegar) es considerar algunos de los pasos históricos dados hacia la comprensión actual del cerebro y revisar brevemente el estado actual de la investigación en algunas de las divisiones del campo.

En primer lugar, ¿por qué costó tanto establecer que la neurona era la unidad básica del tejido nervioso? Los principales obstáculos fueron las minúsculas dimensiones, las fantásticas formas y la enorme variedad de configuraciones de estas células, así como el hecho de que las ramas de las células próximas se hallaran apretadamente entretejidas. La palabra "célula" evoca una estructura parecida a la de un ladrillo o un caramelo de gelatina, pero una neurona suele parecerse más a un roble alto o a una petunia (con un tronco o tallo que tiene de 10 a 20 micrometros —milésimas de milímetro— de diámetro y de 0,1 milímetro hasta cerca de un metro de longitud). Para observar neuronas aisladas precisamos, además del microscopio, un colorante para que destaquen de entre su entorno. Por lo general, las neuronas se hallan empaquetadas entre sí de manera tan íntima que en una región dada los sistemas que se ramifican de cientos de ellas se entrelazan formando una densa espesura, hallándose las ramas adyacentes separadas por películas de líquido de sólo unos 0,02 micrometros de grosor; virtualmente, pues, todo el espacio está ocupado por las células y sus diferentes ramificaciones. Cuando todas las células de una región se hallan teñidas, el microscopio óptico sólo nos permite ver una mancha densa y carente de interés.

Debido a ello, el avance singular más importante en neuroanatomía (después del propio microscopio) fue un descubrimiento que realizó el anatomista italiano



ilustraciones de estas dos páginas, que presentan una selección representativa de encéfalos de vertebrados. En los vertebrados inferiores a los mamíferos el cerebro es pequeño. En los carnívoros, y en particular en los primates, aumenta espectacularmente, tanto en tamaño como en complejidad.

Camillo Golgi hacia 1875. Dio con un método mediante el cual, aparentemente al azar, sólo una proporción muy reducida de las células de una región se teñían a la vez, y lo hacían por entero. En lugar de aquel embrollo inservible, una buena tinción de Golgi mostraba sólo unas cuantas neuronas, cada una de ellas completa, con todas sus ramas. Observando muchas secciones de tejido cerebral sometido a la tinción de Golgi, el anatomista podía elaborar un inventario de los distintos tipos de células de este tejido. Hasta el día de hoy, nadie sabe cómo o por qué el método de Golgi funciona, tiñendo por entero una célula de cada 100 y dejando las demás intactas.

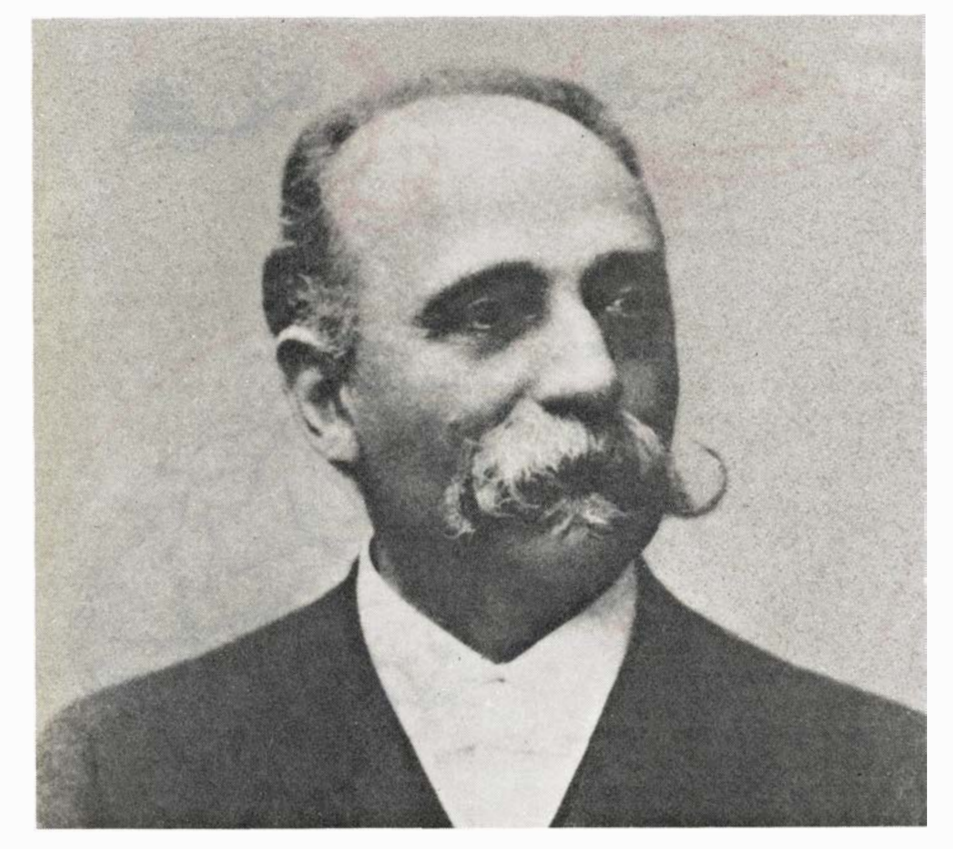
Santiago Ramón y Cajal, español y contemporáneo de Golgi, dedicó una vida entera de prodigiosa creatividad a la aplicación del nuevo método a prácticamente todas y cada una de las partes del sistema nervioso. Su gigantesca *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, publicada originalmente en castellano en 1899 con el título *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, es reconocida todavía como la obra única más importante en neurobiología. En la época de Cajal se controvertía la importancia de la continuidad entre las células nerviosas. ¿Eran las células entidades completamente separadas o bien se hallaban unidas, axón con dendrita, en una red continua? Si existía continuidad protoplasmática, las señales generadas por una neurona podían pasar a la célula adyacente sin interrupción; si no había continuidad, debía existir un proceso especial que generara nuevas señales en cada neurona.

Las preparaciones de Cajal, teñidas siguiendo el método de Golgi, revelaban gran número de células discretas, completamente teñidas, pero nunca nada que sugiriera una red. Así pues, su primera gran contribución fue establecer la noción de un sistema nervioso constituido por células separadas, bien definidas y que se comunicaban entre sí en las sinapsis.

Cajal realizó una segunda contribución, posiblemente incluso más importante. Adujo numerosas pruebas que demostraban que las interconexiones increíblemente complejas entre las neuronas no se hacían al azar, como se había supuesto a veces, sino que más bien eran la antítesis perfecta de la casualidad: se trataba de interconexiones muy específicas y altamente estructuradas. Describió exhaustivamente la arquitectura de multitud de estructuras diferentes del cerebro, identificando y clasificando en cada caso las diferentes células y demostrando, en ocasiones, hasta donde sus métodos le permitían, de qué modo se hallaban interconectadas las mismas. Desde aquella época ha resultado cada vez más claro que, para comprender el cerebro, los neurobiólogos no sólo tendrán que aprender cómo se hallan construidas las distintas subdivisiones del mismo, sino que también deberán descubrir su finalidad y aprender en detalle cómo funcionan en tanto que estructuras individuales y en tanto que grupos. Antes de alcanzar esa etapa, será necesario descubrir de qué manera una neurona determinada genera sus señales y las transmite a la célula siguiente. Cajal quizá no formuló nunca explícitamente en estos términos los problemas que entraña la comprensión del sistema nervioso, pero es difícil repasar su obra sin advertir en ella ese mensaje.

Durante mucho tiempo, los neuroanatomistas hubieron de contentarse con descripciones cada vez más detalladas basadas en el microscopio óptico, la tinción de Golgi y la tinción de Nissl (que destaca los cuerpos celulares de las neuronas, pero no sus dendritas y axones). El primer instrumento eficaz para cartografiar las conexiones entre las distintas estructuras cerebrales (entre las distintas partes del córtex cerebral, por ejemplo, o entre el córtex y el pedúnculo cerebral o el cerebelo) fue un método de tinción inventado en Holanda a principios de la década de los cincuenta por Walle J. H. Nauta, que ahora se encuentra en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. El método aprovecha el hecho de que, cuando se destruye una neurona (por medios mecánicos o eléctricos o por el calor), la fibra nerviosa que procede de ella degenera y, antes de desaparecer por completo, puede ser teñida de manera diferente respecto de sus vecinas normales. Si se destruye una zona cerebral, y teñimos todo el órgano por el método de Nauta unos días más tarde y lo examinamos después al microscopio, la presencia de fibras teñidas selectivamente en otra región, a veces incluso alejada, significa que esta segunda región recibe fibras de la parte destruida. El método ha posibilitado la obtención de un mapa sumamente pormenorizado del cerebro.

En la última década la neuroanatomía

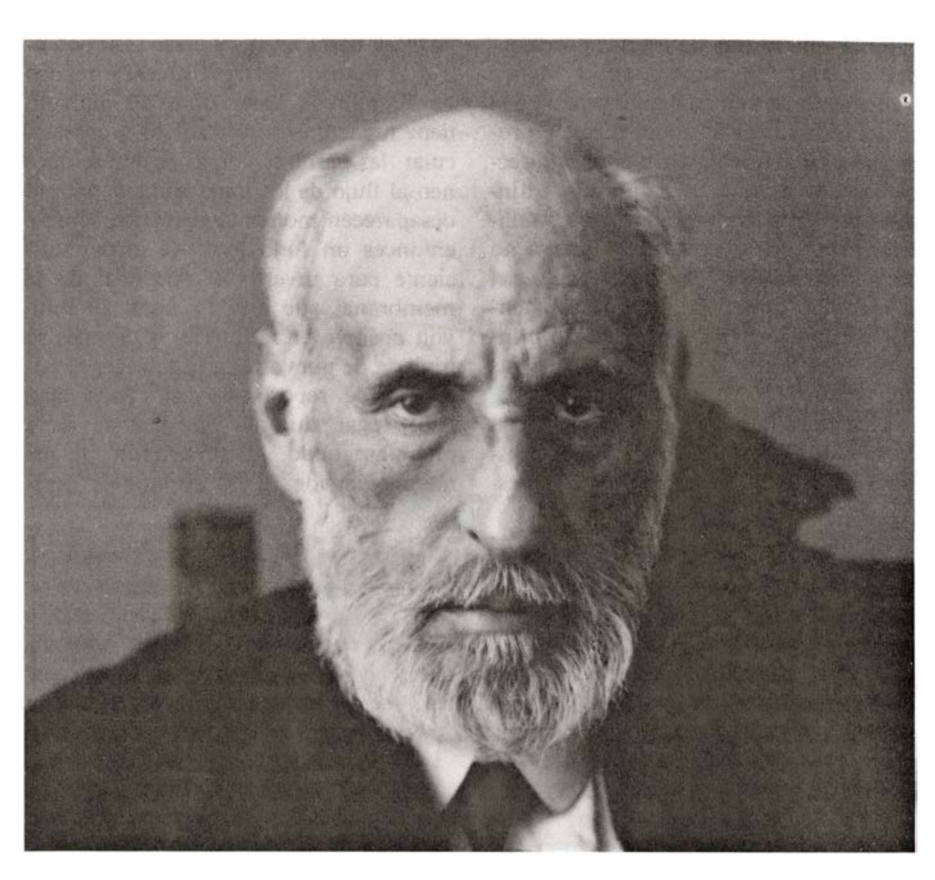


CAMILLO GOLGI (1844-1926) proporcionó la clave para la investigación microscópica del sistema nervioso al inventar (alrededor de 1875) un método para teñir selectivamente el tejido nervioso, de manera que sólo una fracción muy reducida de las células de una muestra determinada resultan teñidas cada vez, y estas células se tiñen en su totalidad. Esta fotografía se hizo en algún momento de los inicios de 1880, época en la que enseñaba histología y patología general en la Universidad de Pavía.

ha avanzado a una mayor velocidad, con técnicas más nuevas y poderosas, que en todos los 50 años anteriores [véase, más adelante, "Organización del cerebro", de Walle J. H. Nauta y Michael Feirtag]. Los avances son en parte el resultado de mejores útiles químicos y de una comprensión más cabal de la manera en que las sustancias son absorbidas por las neuronas y transmitidas en ambas direcciones a lo largo de las fibras nerviosas. Un ejemplo típico es la autorradiografía de transporte. Se inyecta un producto químico radiactivo en una estructura cerebral; los cuerpos celulares lo absorben y lo transportan a lo largo de sus axones, y se acumula en sus extremos. Cuando se pone una emulsión fotográfica en contacto con una sección de tejido cerebral, el examen microscópico de los granos de plata de la emulsión que han sido expuestos revela el destino de los axones. Pueden inyectarse asimismo otros productos químicos que son absorbidos por las terminaciones nerviosas y transportados a lo largo de los axones hasta los cuerpos celulares, revelando así el origen de los axones.

El último avance de esta serie es la técnica de la desoxiglucosa, inventada hace unos pocos años por Louis Sokoloff, del National Institute of Mental Health. La glucosa es el combustible de las neuronas, y éstas consumen más glucosa cuando están activas que cuando se hallan en reposo. Las células absorben desoxiglucosa marcada radiactivamente como si se tratara de glucosa. Es degradada como la glucosa, pero el producto del primer paso metabólico no puede ser metabolizado a su vez. Puesto que tampoco puede salir de la célula, se acumula allí; la extensión de la radiactividad en determinadas células da cuenta del grado de actividad que han mostrado. Por ejemplo, puede administrarse la sustancia química a un animal de laboratorio por vía intravenosa y estimularle luego mediante una pauta sonora. La observación microscópica del cerebro revela posteriormente las distintas zonas del mismo que intervienen en la audición. Muy recientemente se ha desarrollado una nueva técnica, llamada tomografía transversa de emisión de positrones, que permite detectar la presencia de desoxiglucosa o de otras sustancias marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones, desde fuera del cráneo. Esta técnica prometedora permite cartografiar las estructuras cerebrales activas en un animal de laboratorio o en un ser humano vivos.

Aplicar todas las técnicas disponibles para descubrir de manera aproximada y poco precisa las conexiones de una sola estructura, por ejemplo de una parte del córtex cerebral o el cerebelo, puede ocupar a uno o dos neuroanatomistas durante cinco a 10 años. Los neuroanatomistas consumados, una raza especial de individuos que suelen evidenciar un talante violento y más de uno con ribetes paranoicos, suman unas pocas decenas en todo el mundo. Puesto que el cerebro está formado por cientos de estructuras distintas, es fácil ver que el conocimiento de, simplemente, el interconexionado del cerebro está todavía a muchos años de distancia.



SANTIAGO RAMON Y CAJAL (1852-1934) aplicó el método de Golgi al estudio minucioso, que duró toda su vida, de prácticamente todas las partes del sistema nervioso de muchos animales. En reconocimiento por su labor sobre la estructura del sistema nervioso, Golgi y Cajal recibieron el premio Nobel de fisiología y medicina en 1906. Cajal enseñó en distintas universidades españolas, y pasó la mayor parte de su carrera en la de Madrid. Esta fotografía, un autorretrato, fue hecha en los años veinte.

Además, conocer las conexiones de una estructura del interior del cerebro es algo muy distinto de comprender la fisiología de la misma. Para conseguirlo es preciso empezar descubriendo cómo funcionan las neuronas una a una. A lo largo de las tres o cuatro últimas décadas se ha llegado a conocer razonablemente bien de qué manera la neurona genera señales eléctricas y transporta información a otras células. En ese trabajo han intervenido muchos neurólogos; Sir Henry Dale, Otto Loewi, A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, Bernhard Katz, Sir John Eccles y Stephen W. Kuffler son algunos de los investigadores que más aportaron. Uno de los descubrimientos sorprendentes fue que todas las neuronas, a pesar de sus diferencias de forma y tamaño, utilizan el mismo par de señales eléctricas, a saber: potenciales escalonados y potenciales de acción.

Toda la neurona (el cuerpo celular, su largo axón y sus dendritas ramificadas) está polarizada de manera que el interior tiene un potencial de menos 70 milivolt, es decir, negativo con respecto al exterior. Hay dos propiedades de la membrana celular que son responsables de este "potencial de reposo". En primer lugar, la membrana transporta iones de forma activa, expulsando de la célula iones sodio cargados positivamente y absorbiendo iones potasio, también cargados positivamente; las concentraciones de estos dos iones son, pues, bastante distintas en el interior de la célula y en su exterior. En segundo lugar, la facilidad con la que los iones fluyen a través de la membrana difiere mucho según se trate del sodio o del potasio.

Las señales eléctricas de los nervios están constituidas por los cambios en el potencial de reposo entre el interior y el

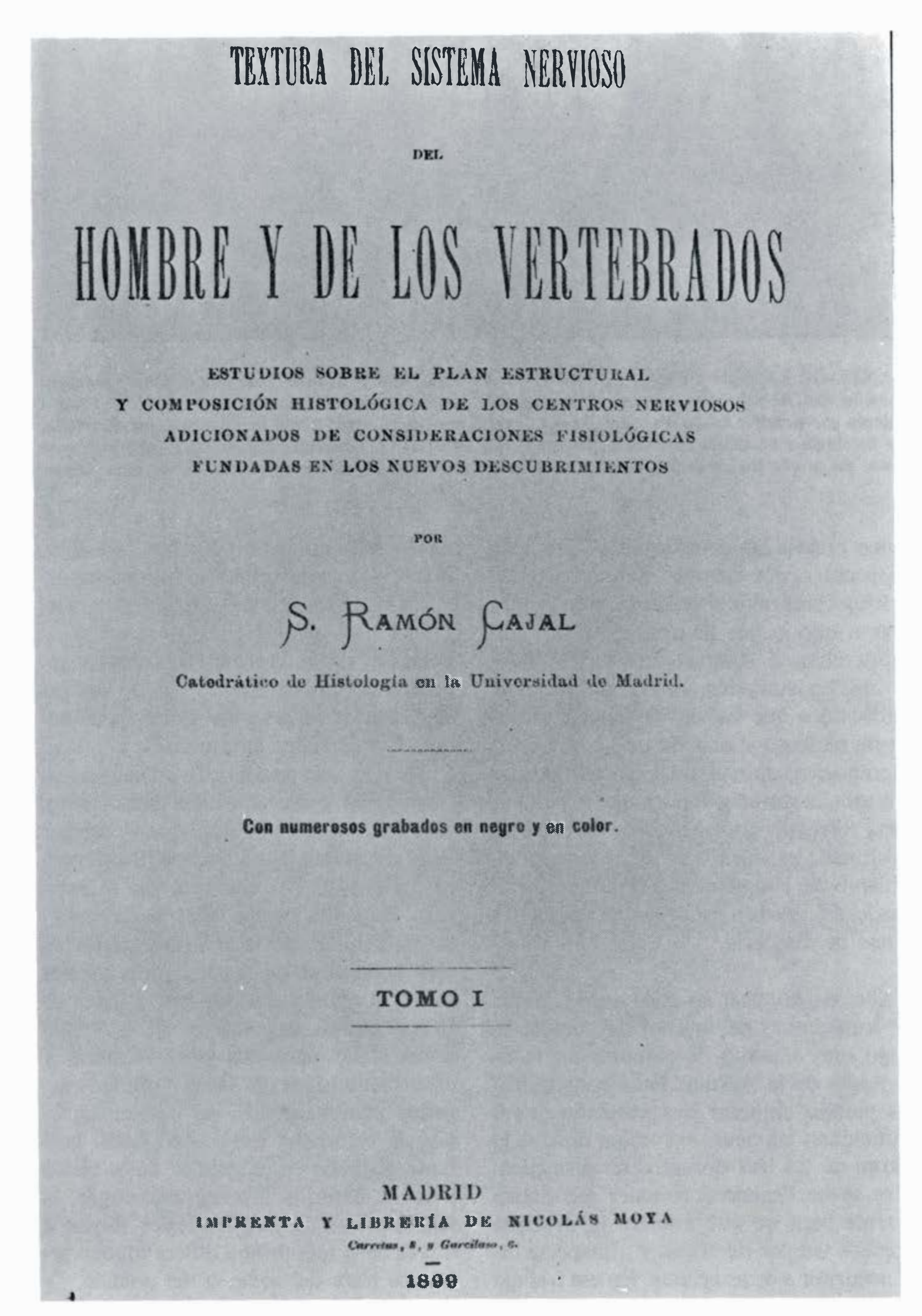
exterior que resulta de las dos propiedades citadas. Un cambio en el voltaje transmembrana en cualquier punto de la célula o de sus extensiones tiende a propagarse rápidamente en todas las direcciones a lo largo de la membrana, extinguiéndose al hacerlo; unos cuantos milímetros más lejos es probable que ya no haya ninguna señal detectable. Este es el primer tipo de señal eléctrica, el potencial escalonado. Tiene por función principal transportar señales a distancias muy cortas.

El segundo tipo de señal, el potencial de acción, transmite información a distancias mayores. Si la membrana se despolariza hasta un nivel crítico (su potencial se reduce), desde el nivel de reposo de 70 milivolt hasta unos 50 milivolt, tiene lugar un cambio súbito y espectacular: las barreras normales que se oponen al flujo de los iones sodio y potasio desaparecen momentáneamente; síguese entonces un flujo local de iones, suficiente para invertir el potencial de la membrana, que alcanza unos 50 milivolt positivo en el interior y después se invierte de nuevo para restablecer el potencial de reposo normal. Todo esto tiene lugar durante aproximadamente un milisegundo. Mientras tanto, la pri mera inversión (hacia el interior positivo) ha producido una señal escalonada potente que se extiende y lleva a la región adyacente de la membrana a su nivel crítico; esto produce una inversión en el segmento contiguo de la membrana, que, a su vez, produce una inversión en el segmento siguiente. El resultado es una rápida expansión de la inversión de polaridad, que se transmite a lo largo de la fibra nerviosa.

Este potencial de acción de propagación, que recorre la fibra a todo lo largo y sin atenuación, es el impulso nervioso. Todas las señales en el sistema nervioso a distancias de un milímetro o más son en forma de impulsos. Independientemente del tipo de fibra y de si está implicada en el movimiento, la visión o el pensamiento, las señales son virtualmente idénticas. Lo que varía en una fibra nerviosa dada en determinadas circunstancias es, simplemente, el número de impulsos por segundo.

Cuando un impulso llega a una terminación axónica, la neurona que viene a continuación resulta influida de tal manera que la probabilidad de que a su vez genere impulsos se modifica. De la membrana presináptica de la terminación se libera una sustancia química transmisora, difunde a través del estrecho espacio que separa las dos células y afecta a la membrana postsináptica en la parte alejada de la sinapsis en una de dos maneras. En una sinapsis excitadora, el transmisor produce una disminución del potencial de membrana postsináptico, de manera que la célula postsináptica tiende a generar impulsos a mayor velocidad. En una sinapsis inhibidora el efecto del transmisor es estabilizar el potencial de membrana postsináptico, lo que hace más difícil para las sinapsis excitadoras despolarizar la célula postsináptica, y por tanto evita la formación de nuevos impulsos o bien reduce su velocidad.

El que una determinada sinapsis sea excitadora o inhibidora depende del transmisor químico que la célula presináptica elabore y de la química de la membrana de la célula postsináptica. Casi todas las neuronas reciben entradas procedentes de muchas terminaciones, por lo general muchos cientos y a veces miles, de las que algunas son excitadoras y otras inhibidoras. En cualquier momento, algunas entradas serán activas y otras se hallarán en reposo; la suma de los efectos excitadores y de los inhibidores determina si la célula será o no estimulada, y si lo es, a qué velocidad. En otras palabras, la neurona es mucho más que un mecanismo para


TEXTURA DEL SISTEMA NERVIOSO

DEL

HOMBRE Y DE LOS VERTEBRADOS

ESTUDIOS SOBRE EL PLAN ESTRUCTURAL
Y COMPOSICIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CENTROS NERVIOSOS
ADICIONADOS DE CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS
FUNDADAS EN LOS NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

POR

S. RAMÓN CAJAL

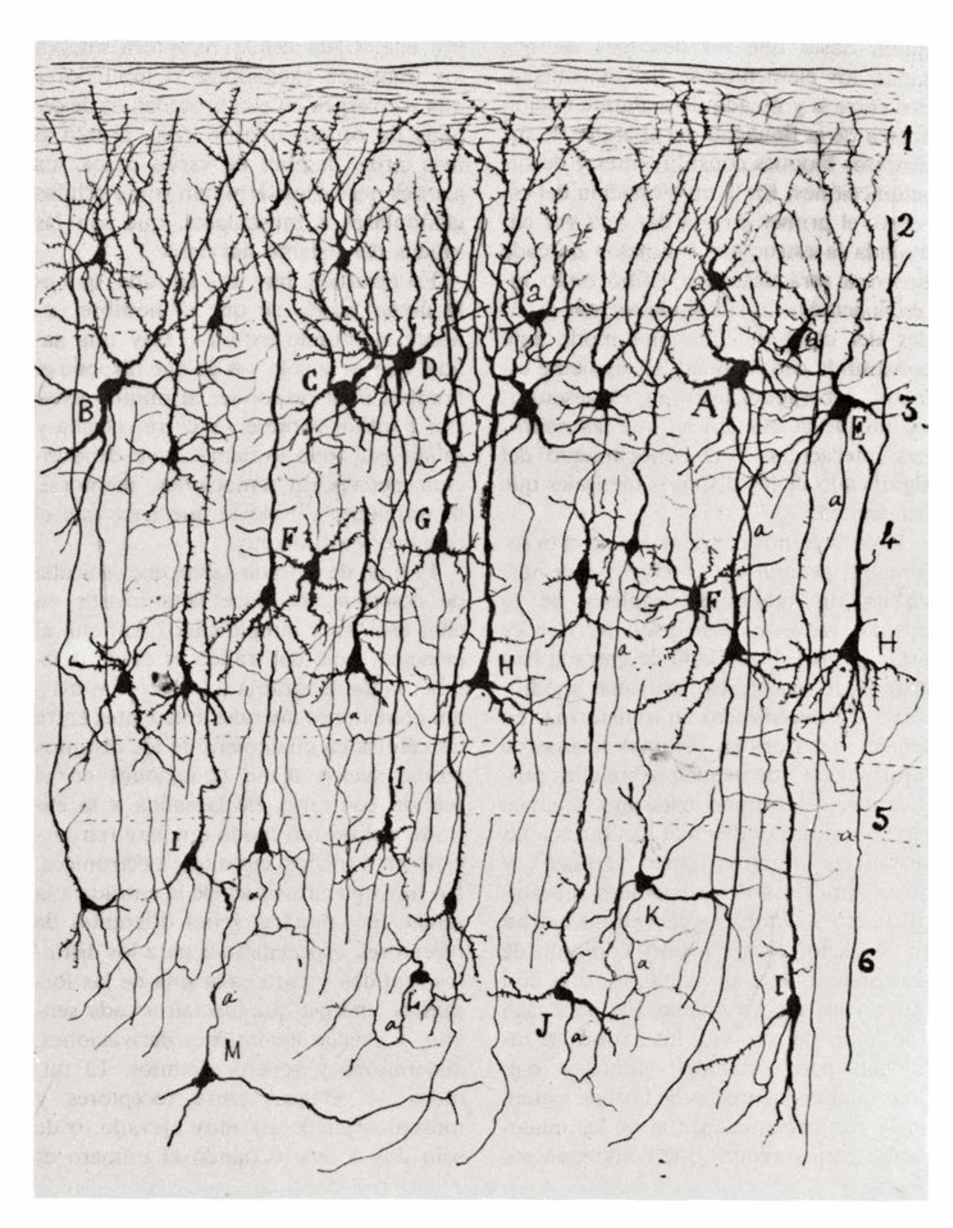
Catedrático de Histología en la Universidad de Madrid.

Con numerosos grabados en negro y en color.

TOMO I

MADRID
IMPRENTA Y LIBRERÍA DE NICOLÁS MOYA
Carretas, 8, y Garcilaso, 6.
1899

TEXTURA DEL SISTEMA NERVIOSO DEL HOMBRE Y LOS VERTEBRADOS, cuya portada recoge la foto, es una obra en tres volúmenes con grabados originales en negro y en color. La tradujo al francés, con el título de *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés,* L. Azoulay.



TEJIDO NERVIOSO TEÑIDO según el método de Golgi y procedente del córtex visual de una rata, según un esquema de Cajal de 1888. Los números a lo largo del margen derecho identifican las capas celulares; las letras mayúsculas señalan neuronas individuales. Una de las más importantes contribuciones de Cajal a la neurobiología fue el haber establecido que la neurona es una célula discreta y bien definida y no una parte de una red continua, que se comunicaba con otras a través de las sinapsis.

transmitir impulsos de un lugar a otro. Cada neurona evalúa constantemente todas las señales que le llegan desde otras células y expresa el resultado en su propia velocidad de emisión de señales.

La propagación de los dos tipos de señales a lo largo de la membrana de la neurona y los acontecimientos químicos en los contactos sinápticos se entienden, pues, al menos a grandes rasgos. Lo que todavía queda lejos de resultar claro es la relación entre la forma de una neurona (roble o petunia) y la manera en que suma y evalúa las entradas que recibe. Dos señales aferentes, cada una de las cuales puede ser excitadora o inhibidora, con seguridad suman de manera muy distinta según las sinapsis sean adyacentes (por ejemplo, sobre la misma rama dendrítica) o si una sinapsis se encuentra en una rama y la otra sinapsis en otra rama alejada (quizás en una rama de un brazo distinto) o, incluso, si una sinapsis rodea una rama y la otra el cuerpo celular. Al diferir en las distintas clases de neuronas, es obligado que la forma sea importante en la función neuronal, pero esto es casi todo lo que puede decirse a ciencia cierta.

Relacionado con lo anterior hay una gavilla de cuestiones en torno a las implicaciones de determinadas sinapsis (sinapsis de aspecto ordinario, con sus componentes pre- y postsinápticos) que son conexiones entre dos dendritas o entre dos axones, y no, como es usual, entre un axón y una dendrita o un cuerpo celular. Para utilizar una expresión moderada, nadie sabe qué hacer con ellas. Finalmente, para complicar las cosas todavía más, algunas sinapsis son completamente distintas del tipo químico común, y dependen del flujo de la corriente y no de la difusión de un transmisor. Estas sinapsis fueron descubiertas en los años cincuenta por Edwin J. Furshpan y David D. Potter en el University College de Londres. Todavía sigue siendo un misterio la razón por la que la naturaleza se vale de la transmisión química para algunas sinapsis y de la transmisión eléctrica para otras.

A un nivel más fundamental, muchas de las cuestiones importantes para las que todavía no hay respuesta tienen que ver con la estructura fina y el funcionamiento de la membrana neuronal, porque en términos moleculares aún no se conoce de forma exacta cómo son transportados los iones a través de las membranas o de qué manera la permeabilidad a iones determinados viene condicionada por cambios de potencial y por las sustancias transmisoras [véase "La neurona", de Charles F. Stevens, que es el artículo siguiente]. Una parcela especialmente excitante es la química de la transmisión sináptica, con más de 20 sustancias químicas que ya han sido identificadas, y con los métodos de los que las neuronas se valen para producir, liberar, absorber y destruir estas sustancias, bastante bien conocidos [véase el artículo dedicado a la "Química del cerebro", de Leslie L. Iversen].

El conocimiento de la química de la sinapsis, todavía incompleto pero muy avanzado, ha tenido efectos profundos en psiquiatría y farmacología. Muchos trastornos, desde la enfermedad de Parkinson a la depresión, parecen proceder de perturbaciones de la transmisión sináptica, y muchos medicamentos actúan aumentando o disminuyendo la transmisión [véase "Enfermedades cerebrales", de Seymour S. Kety, en este mismo volumen monográfico].

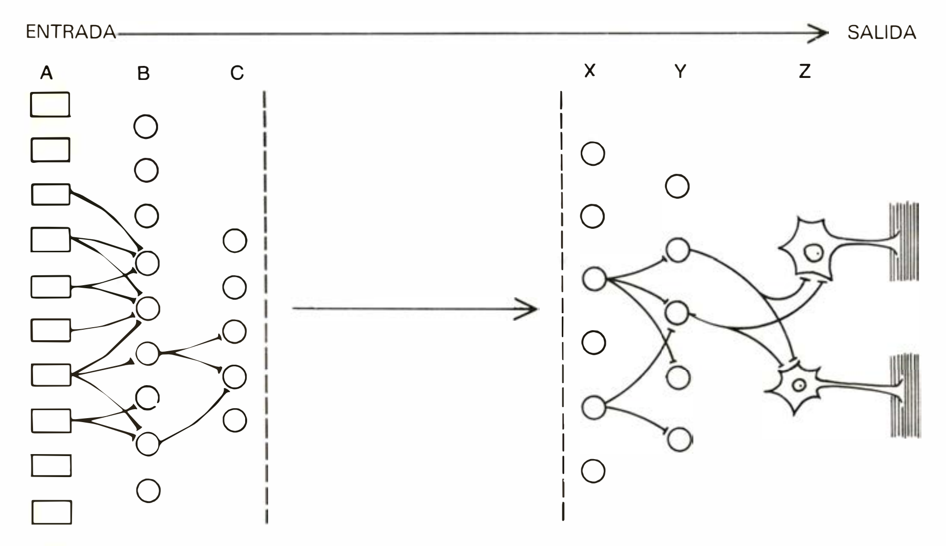
Dentro de unos diez años, las principales actividades de las distintas neuronas llegarán a conocerse en gran detalle. En el estadio actual, con un comienzo razonable en la comprensión de la estructura y del funcionamiento de estas células, los neurobiólogos se encuentran en la posición del individuo que tiene alguna idea sobre la física de resistores, condensadores y transistores y que se detiene a observar el interior de un aparato de televisión. No comprenderá la manera cómo funciona la má-

quina hasta que no descubra de qué modo los elementos se hallan conectados entre sí y no adquiera alguna noción acerca de la finalidad del aparato, de sus distintos bloques constituyentes y de sus interacciones. En la investigación del cerebro, el primer paso a dar una vez entendida la estructura y función de cada neurona será descubrir cómo están interconectadas las subunidades más grandes del cerebro y de qué modo está constituida cada unidad. El siguiente eslabón deberá consistir en el descubrimiento de la manera en que las neuronas interactúan y el conocimiento del significado de los distintos mensajes que transmiten.

Para hacernos con el truco de la organización general del cerebro puede servirnos un bosquejo simplista de la misma [*véase la ilustración inferior de esta página*]. En el lado de entrada hay grupos de receptores, neuronas modificadas y especializadas en transformar en señales eléctricas las distintas formas de información que inciden sobre ellas procedentes del mundo exterior. Algunos receptores responden a la luz, otros a las sustancias químicas (gusto y olfato), y otros aun a las deformaciones mecánicas (tacto y oído). Los receptores entran en contacto con un primer conjunto de neuronas, que a su vez sintonizan con otros, y así sucesivamente. En cada paso a lo largo del camino, los axones se ramifican para establecer contacto con unas cuantas neuronas de las que siguen en la secuencia, cada una de las cuales recibe varios axones que convergen sobre ella. Cada célula receptora integra los impulsos excitadores o inhibidores que convergen en ella procedentes de células de orden inferior. Más pronto o más tarde, después de varios pasos, los axones nerviosos terminan sobre células glandulares o musculares, que son las salidas del sistema nervioso.

En resumen: hay una entrada, que es la única forma de que el hombre conozca el mundo exterior. Hay una salida, que es la sola vía de que dispone el hombre para responder al mundo exterior e influir sobre él. Y entre entrada y salida está todo lo demás, que debe incluir percepción, emociones, memoria, pensamiento y todo lo que hace que el hombre sea humano.

El flujo de entrada-salida que se acaba de describir, no hace falta insistir en ello, está muy simplificado. Aunque el principal flujo del tráfico es desde la izquierda del diagrama a la derecha, existen conexiones laterales frecuentes entre las células en cualquiera de los distintos pasos; suelen darse conexiones en el sentido contrario, de la salida a la entrada, del mismo modo que hay retroacción en muchos circuitos electrónicos. No hay una ruta única de la entrada a la salida; hay muchas series diferentes de receptores, especializadas para los distintos sentidos y para cada una de las formas de energía que afectan a cada sentido, y existen incontables derivaciones, disyuntores y rodeos distintos. El número de sinapsis entre receptores y músculos puede ser muy elevado, o de sólo dos o tres. (Cuando el número es reducido se suele hablar de circuito reflejo; la constricción de la pupila en respuesta a la iluminación de la retina representa un reflejo que cuenta seguramente con cuatro o cinco sinapsis.) Y debe señalarse de nuevo que una sinapsis puede ser excitadora o inhibidora; si ambos tipos de influencia inciden en una célula en un momento determinado, el resultado puede ser la anulación absoluta de los efectos.



ORGANIZACION GENERAL del cerebro, indicada en una caricatura aproximada que sugiere el flujo de información desde la entrada de señales sensoriales a través de las células receptoras (*A*) hasta la salida eventual a través de las neuronas motrices (*Z*) que terminan sobre las células musculares. Las salidas de receptores y neuronas se suelen ramificar para enviar señales divergentes al paso siguiente. La mayoría de neuronas reciben entradas convergentes, tanto excitadoras como inhibidoras, de los pasos anteriores. Se sabe algo acerca del significado de las conexiones situadas cerca del extremo de entrada del cerebro (*B, C*) y cerca del extremo de salida (*X, Y*), pero se conoce mucho menos sobre el funcionamiento de las regiones cerebrales intermedias, que constituyen la mayor parte del cerebro.

Los fisiólogos tienen ya cierta idea de los tipos de operaciones que realiza el sistema nervioso situado cerca de los extremos de entrada y de salida. En el extremo de entrada, el sistema parece preocuparse sobre todo por extraer del mundo exterior la información que es biológicamente interesante. Por lo general, los receptores responden mejor al comenzar o al finalizar un estímulo, como una presión sobre la piel. Sobre todo, precisamos conocer los cambios; nadie quiere ni necesita que se le recuerde durante 16 horas diarias que lleva puestos los zapatos.

En el sistema visual, por citar un ejemplo, lo importante son los contrastes y los movimientos, y gran parte de las conexiones de los dos o tres primeros pasos se dedican a aumentar los efectos del contraste y del movimiento. En las fases subsiguientes del sistema visual, el comportamiento de las células se hace más complejo, pero es siempre ordenado y por suerte tiene sentido en términos de percepción. Hasta el momento, la información que se origina en las células fotorreceptoras de la retina ha sido seguida dentro del cerebro hasta el paso sexto o séptimo, hasta la región del córtex cerebral dedicada a la visión [véase, más adelante, "Mecanismos cerebrales de la visión", de David H. Hubel y Torsten N. Wiesel].

Aunque en la actualidad el sistema visual es una de las partes mejor conocidas del cerebro, los neurobiólogos están todavía lejos de saber de qué forma los objetos se perciben o son reconocidos. Pero lo mucho que se ha descubierto en los escasos años transcurridos desde que se dispuso de microelectrodos permite pensar que una parte del cerebro como el córtex cerebral es, al menos en principio, una región que puede comprenderse en términos relativamente simples.

En el extremo de salida del sistema nervioso, el mecanismo mediante el cual una neurona motora transfiere un impulso a una fibra muscular se conoce desde hace algún tiempo en sus rasgos esenciales, y desde hace más de 50 años se sabe qué partes del cerebro están rela-

cionadas con el movimiento. Sin embargo, se ignora todavía en gran medida qué es lo que hacen realmente esas estructuras cuando un ser humano se mueve o tiene la intención de moverse. El progreso ha sido lento, sobre todo porque la investigación del movimiento voluntario requiere trabajar con un animal que esté despierto y al que se haya sometido a un adiestramiento complejo, mientras que pueden estudiarse los sistemas sensoriales en animales anestesiados. Hoy se está dedicando un gran esfuerzo a la investigación sobre el origen del impulso motor desde la neurona motriz hasta estructuras tales como el córtex motor y el cerebelo, al objeto de descubrir cómo la decisión de ejecutar un movimiento viene condicionada por distintas señales procedentes del extremo de entrada del sistema nervioso [véase "Mecanismos cerebrales del movimiento", de Edward V. Evarts, en este volumen monográfico].

Lo que importa en el extremo de salida no es la contracción de un músculo determinado, sino la contracción y relajación coordinadas de muchos músculos. Por ejemplo, al cerrar el puño o asir un objeto, una persona no puede simplemente flexionar los dedos mediante la contracción de los músculos flexores de su antebrazo; debe contraer también los músculos extensores del antebrazo para impedir que los músculos flexores de los dedos flexionen la muñeca. Esta fuerza extensora de neutralización en la muñeca se ejerce automáticamente y sin pensar (como puede verificarse cerrando el puño y notando que los músculos extensores se contraen en la cara velluda del antebrazo).

Evidentemente, una orden procedente del cerebro para cerrar el puño supone la excitación de células separadas varios pasos del extremo de salida del sistema nervioso, células cuyos axones están distribuidos hacia las distintas neuronas motrices y neuronas inhibidoras que, a su vez, inervan todos los músculos implicados en la ejecución de la orden. Otros movimientos producen circuitos diferentes que pueden involucrar a los mismos músculos, pero en distintas combinaciones.

Así pues, no es difícil imaginarse algunos de los tipos de funciones que el sistema nervioso puede realizar, en particular cerca de los extremos sensorial o motor del sistema. Donde el conocimiento de la función muestra graves lagunas es en lo que respecta a la extensa región intermedia [lóbulos frontales y parietales, sistema límbico, el cerebelo, etcétera], aunque se sabe algo más sobre su anatomía. En algunos casos se conoce una especie de fisiología básica del diagrama de interconexiones: por ejemplo, qué neuronas excitan o inhiben a cuáles otras. En el caso del cerebelo no sólo se conoce en cierto detalle la interconexión, sino que ahora también está relativamente claro qué sinapsis son excitadoras y cuáles inhibidoras; se han identificado químicamente, con un grado de confianza moderado, los transmisores de unos cuantos tipos de sinapsis. Pero la manera de funcionar del cerebelo se conoce sólo en términos muy vagos. Es seguro que tiene que ver con la regulación de los movimientos, el tono muscular y el equilibrio, pero no está de ninguna forma claro cómo esta pieza de maquinaria magníficamente estructurada, ordenada y fantásticamente compleja desempeña estas funciones.

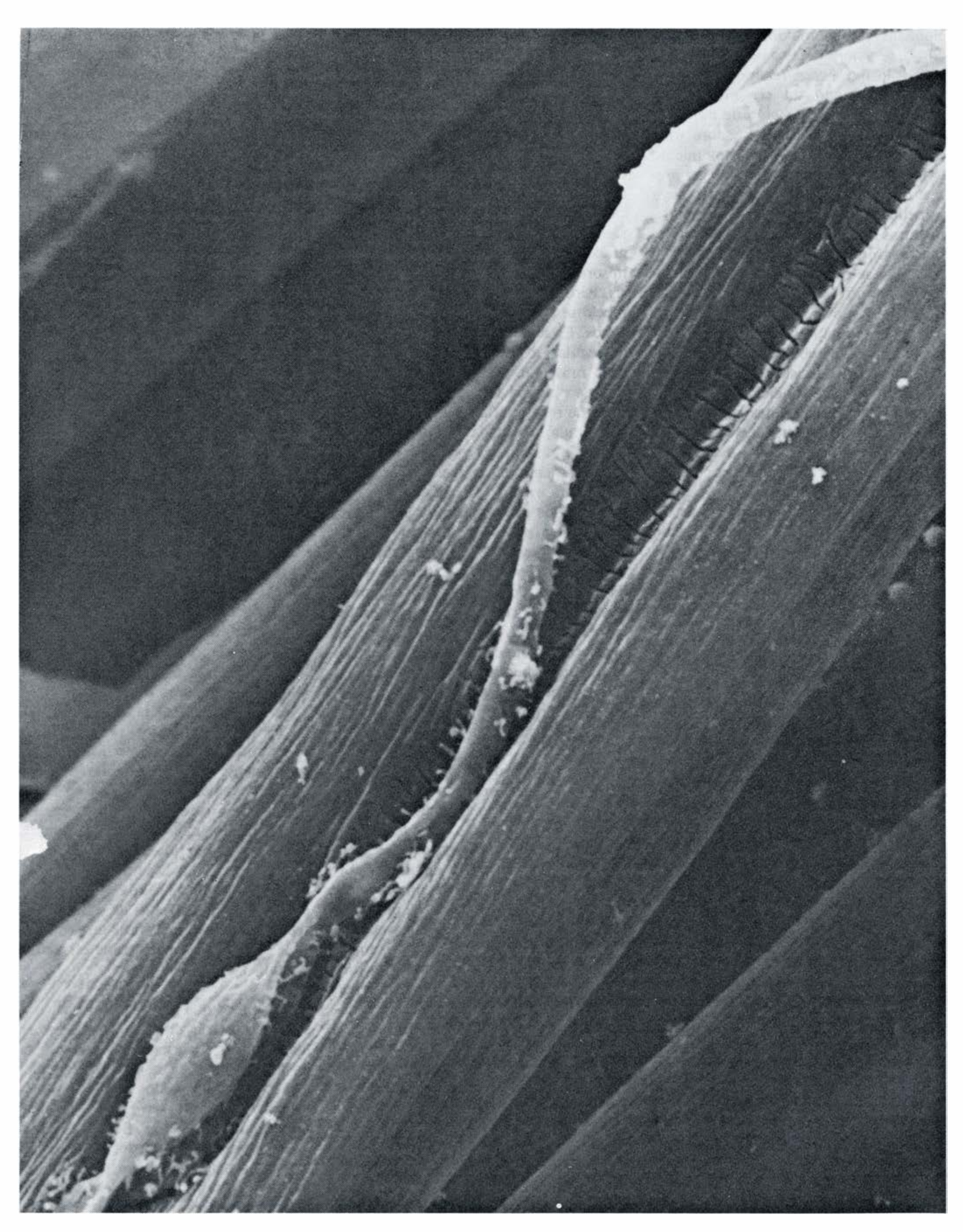
Ciertamente, el cerebelo es un lugar difícil para trabajar; se halla en la divisoria entre los procesos sensoriales y motores, en la parte más desconocida del diagrama anterior. Se conocen imperfectamente los tipos de entrada que recibe (el significado concreto de los impulsos que llegan al cerebelo procedentes del córtex cerebral, la médula, etcétera); tampoco se conocen demasiado bien las estructuras neurales a las que envía su salida, y que a su vez se hallan conectadas en último término a los músculos. Por razones parecidas, se sabe muy poco de la mayoría de las demás partes del cerebro. A pesar de los recientes avances de la técnica, se precisan con urgencia métodos nuevos y revolucionarios. Para ofrecer sólo un ejemplo, en la actualidad no hay otra forma de estudiar las señales de células concretas en un ser humano que abrir su cráneo en la mesa de operaciones, lo que desde el punto de vista ético no es generalmente aceptado. No obstante, se ha progresado mucho en la comprensión de algunas de las funciones superiores del cerebro humano [véase "Especializaciones del cerebro humano", de Norman Geschwind, en este mismo volumen], pero si se pretende realmente comprender algo como el habla, que es peculiar del hombre, será necesario encontrar métodos para obtener registros a partir de neuronas aisladas desde el exterior del cráneo.

El conocimiento de las interconexiones de las neuronas y de su funcionamiento instante a instante representa sólo uno de los fines últimos de la neurofisiología. Algunos aspectos principales del funcionamiento del cerebro trascienden ese horizonte. La memoria y el aprendizaje, por ejemplo, son con seguridad procesos acumulativos que implican cambios a lo largo de un período de tiempo, y todavía se sabe muy poco acerca de los mecanismos que se encuentran en su base.

La neurobiología parece hallarse particularmente sujeta a modas que podrían suponer, en alguna ocasión, un descarrilamiento del propio pensar. Hace unos pocos años se aventuró la idea de que la memoria podría registrarse en forma de grandes moléculas, con la información codificada en una secuencia de moléculas más pequeñas, al igual que la información genética se halla codificada en el ADN. Pocas personas que estuvieran familiarizadas con la especificidad altamente estructurada de las conexiones cerebrales se tomaron la idea en serio, pero en muchos laboratorios se perdió mucho tiempo enseñando tareas a animales, triturando sus cerebros y encontrando diferencias en la composición química del cerebro de los animales entrenados o bien hallando un aumento "estadísticamente significativo" en la capacidad de otros animales, a los que se les había inyectado extractos del cerebro de los animales entrenados, para aprender las mismas tareas. La moda ha pasado, pero el hecho es que la neurobiología no siempre ha avanzado o incluso ha permanecido estacionaria. Tampoco faltan los retrocesos esporádicos.

En el análisis final, la comprensión de la memoria supondrá probablemente dos componentes bastante distintos. Un componente será los cambios que con más probabilidad tienen lugar en las sinapsis como resultado del uso repetido de circuitos neurales. Por ejemplo, puede haber un aumento en la eficiencia de una sinapsis a expensas de otras sinapsis de la misma célula. Así, si determinadas combinaciones de estímulos se repiten, pueden intensificar una ruta posible entre las muchas de una estructura neural.

Los estudios que podrían averiguar este aspecto son difíciles de realizar en los animales superiores: cuestan menos en los sistemas de neuronas reducidos que constituyen todo el sistema nervioso, o gran parte del mismo, de algunos animales inferiores. En estos animales suele ser fácil introducir microelectrodos en células aisladas y, lo que es todavía más importante, estas células tienen con frecuencia una identidad única; se puede hablar de la célula número 56 en un determinado ganglio de una langosta sabiendo que tendrá prácticamente la misma posición y las mismas conexiones en otras langostas. (Esta es



SALIDA DEL SISTEMA NERVIOSO en forma de activación de una fibra muscular por medio de las ramas terminales del axón de una neurona motriz. En esta micrografía electrónica de barrido realizada por Barbara F. Reese y Thomas S. Reese, del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, una rama terminal se sitúa en un surco de unión de una fibra muscular (y en algunos lugares ha sido separada de la misma). La fibra nerviosa se halla envuelta en gran parte por la vaina de una célula de Schwann, cuyo cuerpo celular está situado abajo a la izquierda. El surco de unión está atravesado por delgados pliegues en la membrana muscular postsináptica. Por lo general, cada pliegue termina en una "zona activa" en la fibra nerviosa, desde la que se libera un transmisor químico, la acetilcolina, a través de "ventanas" de la vaina de la célula de Schwann cuando llega un impulso a la sinapsis. La acetilcolina activa unos receptores sitos en la membrana para iniciar la contracción muscular.

una profunda diferencia entre el cerebro de muchos invertebrados y el del hombre. Es tan imposible asignar un número a una neurona del cerebro humano como hacerlo con un pelo de la cabeza o un poro de la piel.)

Se están realizando experimentos refinados sobre el aprendizaje en estos sistemas de invertebrados a nivel de una sola célula [véase "Microsistemas neuronales", de Eric R. Kandel, en este número monográfico]. Se ha llegado a demostrar que cuando un animal aprende u olvida una respuesta, tienen lugar cambios identificables en la transmisión de señales a través de determinadas sinapsis. Evidentemente, el aprendizaje en este caso es de un tipo simple, pero parece tratarse de un aprendizaje real. (Una y otra vez se han hecho descubrimientos en invertebrados que después se han extendido a formas superiores. Y es poco probable que los investigadores se amilanen en este tipo de trabajos con animales inferiores por las burlas que les puedan dirigir los políticos acerca de proyectos de título tan curioso como, por ejemplo, "Resolución de problemas en la sanguijuela".)

El segundo componente que habrá que abordar al estudiar la memoria será mucho más difícil. Las cosas que uno recuerda (al menos en el sentido más rudimentario de esta palabra) abarcan percepciones, movimientos o experiencias. Para descubrir la memoria en un sentido real será preciso saber qué es lo que sucede cuando los humanos perciben, actúan, piensan y experimentan, con el fin de conocer qué cosa de todas estas es recapitulada cuando recuerdan o aprenden. Para mí, de los dos componentes el primero (el sináptico) parece relativamente fácil; el segundo, abrumadoramente difícil.

Comprender el cerebro de un animal adulto ya es una tarea de por sí difícil; comprender de qué manera un cerebro llega a ser un cerebro encierra, muy verosímilmente, la misma dificultad. ¿Cómo se desarrolla el sistema nervioso, tanto antes como después del nacimiento? Aquí, el problema central es descubrir de qué modo la información codificada en las moléculas del ADN se traduce en las conexiones entre célula y célula dentro de las estructuras, las relaciones espaciales mutuas de estas estructuras y sus interconexiones. El nervio óptico, por ejemplo, contiene alrededor de un millón de fibras, cada una de las cuales tiene su origen en una minúscula parte de la retina. A su vez, cada fibra establece una conexión ordenada con el núcleo geniculado lateral, que es laminar, del cerebro, de modo que en cierto sentido la retina se halla cartografiada sobre el núcleo geniculado. ¿De qué manera, durante el desarrollo, las fibras crecen desde la retina, alcanzan la placa y se distribuyen con absoluta precisión topográfica? Conjuntos parecidos, específicamente inervados, de conexiones similares a cables entre zonas cartografiadas topográficamente son comunes por todo el sistema nervioso, y la manera en que se realiza este interconexionado preciso sigue siendo uno de los grandes problemas no resueltos [véase, más adelante, "Desarrollo del cerebro", de W. Maxwell Cowan].

Los estudios sobre el desarrollo son potencialmente importantes no sólo porque esclarecen el modo de operar del cerebro, sino también porque muchas enfermedades neurológicas son, o parecen ser, de desarrollo en su origen. Entre ellas se cuentan la mayoría de defectos congénitos, el síndrome de Down, algunos tipos de distrofia muscular, probablemente algunas epilepsias comunes y un gran número de enfermedades más raras.

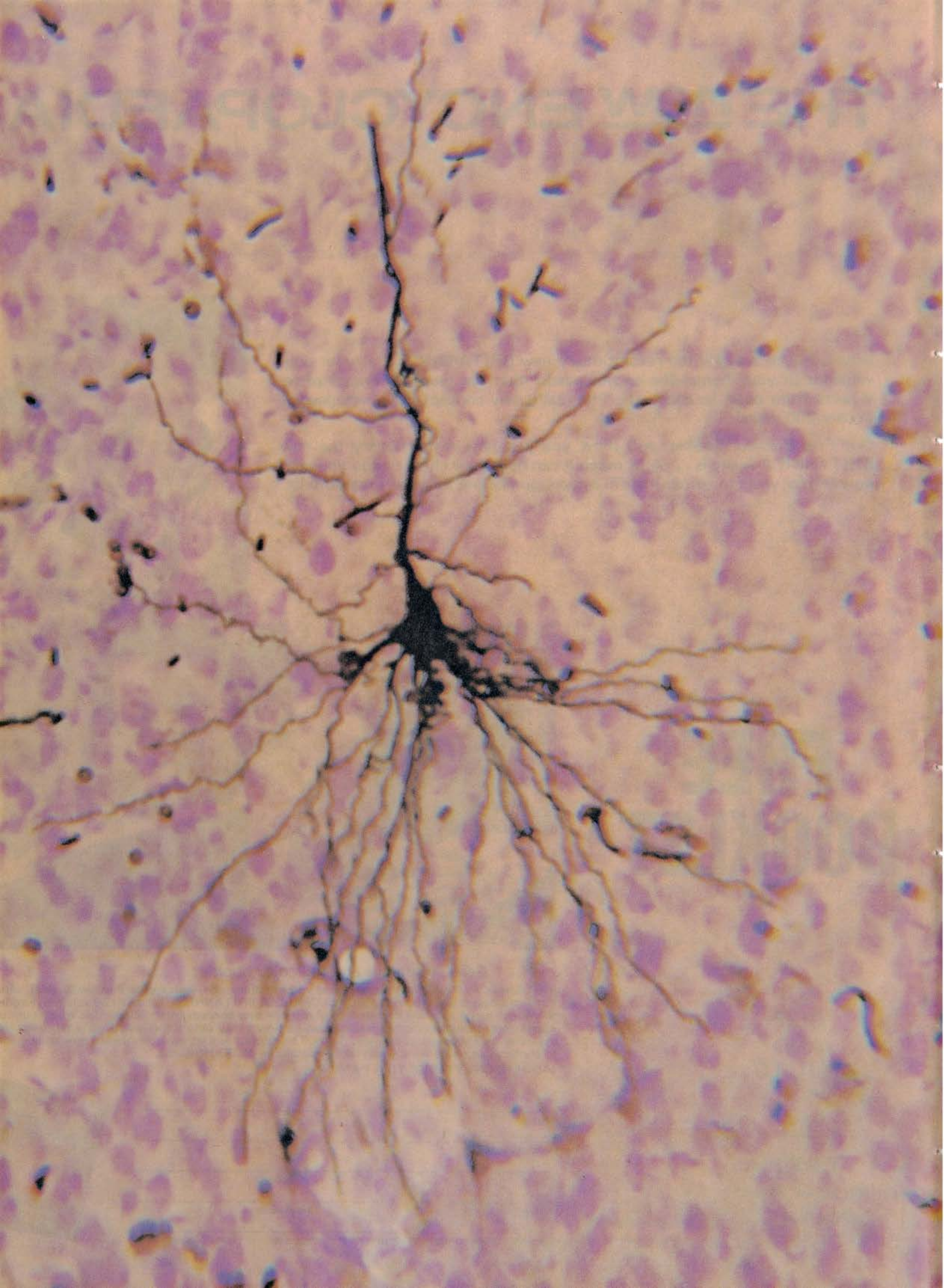
Decidir cuánto tiempo pasará hasta que pueda afirmarse que el cerebro (o la mente) es, en líneas generales, comprendido (otra vez estas palabras confusas), es algo que ha de adivinar cada cual. Hacia 1950, quienquiera que hubiera vaticinado que en 10 años llegarían a comprenderse los principales procesos sobre los que se funda la vida habría sido considerado un optimista por no decir un loco, y sin embargo eso es lo que ocurrió. Pienso que habrán de transcurrir mucho más de 10 años para que lleguemos a comprender qué es el cerebro, simplemente porque es algo de múltiples facetas: una caja repleta de soluciones ingeniosas para un enorme número de problemas. Es muy posible que los seres humanos no puedan resolver nunca todos y cada uno de los rompecabezas que el cerebro presenta. Lo que si puede esperarse es que, al observar sucesivamente cada una de las regiones del cerebro, resultará cada vez más evidente que las funciones del cerebro son metódicas y que pueden ser comprendidas en términos de la física y de la química, sin tener que recurrir a procesos inescrutables y sobrenaturales [véase "Reflexiones en torno al cerebro", de F. H. C. Crick, que cierra este volumen].

Habrá hitos aislados importantes. Por ejemplo, puede descubrirse algún mecanismo individual por el que funciona la memoria (el componente sináptico), o algún proceso único que explique cómo encuentran las fibras nerviosas su destino adecuado durante el desarrollo. Esto no significa, no obstante, que en un momento determinado del futuro se obtenga un descubrimiento o una serie de descubrimientos que expliquen por completo el cerebro. El progreso en la investigación del cerebro tiende a ser lento. Los avances técnicos han facilitado una notable aceleración en las últimas décadas, y sin embargo todavía no ha habido ninguna brusca transformación del panorama que pueda compararse con las que produjeron los hallazgos de Copérnico, Newton, Darwin, Einstein o Watson y Crick.

Cada una de estas revoluciones tuvo la característica de llevar algún aspecto muy fundamental del estudio de la naturaleza por parte del hombre al reino del análisis racional y experimental, lejos de lo sobrenatural. Si Copérnico señaló que la Tierra no era el centro del universo y Galileo vio estrellas y planetas pero no ángeles en el cielo, si Darwin demostró que el hombre estaba emparentado con todos los demás seres vivos, si Einstein introdujo nuevas nociones de tiempo y espacio y de masa y energía, si Watson y Crick demostraron que la herencia biológica podía explicarse en términos físicos y químicos, en esta secuencia de eliminación de lo sobrenatural la principal cosa que parece haberle quedado a la ciencia es el cerebro, y si se trata o no de algo más que una máquina de enorme y magnífica complejidad.

Es ésta una pregunta dirigida al mismo centro del ser del hombre, pues los cambios fundamentales en nuestra concepción del cerebro humano no dejarán de tener un profundo efecto sobre la idea que tengamos acerca de nosotros mismos y del mundo. Ciertamente, estos avances tendrán efectos significativos en otros campos del conocimiento. Resultarán invalidadas hasta cierto punto las ramas de la filosofía que se ocupan de la naturaleza de la mente y de la percepción, lo mismo que, a mi entender, algunas partes de la psicología que pretenden obtener respuestas a cuestiones similares mediante métodos indirectos. Todo el campo de la educación resultará afectado si se descubren los mecanismos fundamentales del aprendizaje y de la memoria.

Una revolución de proporciones verdaderamente copernicanas o darwinianas puede que no se dé nunca en neurobiología, por lo menos no de un solo golpe. Si hay una revolución, será gradual, y sus efectos se distribuirán a lo largo de muchas décadas. Cada paso de la misma acercará sin duda a los seres humanos a la comprensión de sí mismos.



La neurona

Es la célula nerviosa propiamente dicha, la pieza con la que se construye el cerebro. Transmite los impulsos nerviosos por una larga fibra única (el axón) y los recibe a través de múltiples fibras cortas (las dendritas)

Charles F. Stevens

Las neuronas, o células nerviosas, son las piezas de construcción del cerebro. A pesar de tener los mismos genes, la misma organización general y el mismo aparato bioquímico que las demás células, ofrecen también características únicas que hacen que las funciones cerebrales se realicen de una manera muy distinta de, digamos, las hepáticas. Entre las especializaciones importantes de la neurona se incluyen una forma celular característica, una membrana externa capaz de generar impulsos nerviosos y una estructura única, la sinapsis, para la transferencia de información de una neurona a la siguiente.

Se cree que el cerebro humano consta de 10^{11} neuronas, que viene a ser aproximadamente el número de estrellas de nuestra galaxia. No existen dos neuronas iguales en cuanto a forma. No obstante, sus formas suelen agruparse en unas pocas categorías amplias y la mayoría de las neuronas comparten ciertas características estructurales que hacen posible distinguir tres regiones celulares: el cuerpo celular, las dendritas y el axón. El cuerpo o soma de la célula contiene el núcleo de la neurona y la maquinaria bioquímica para la síntesis de enzimas y otras moléculas esenciales para la vida de la célula. La forma más normal del cuerpo celular es de tipo esférico o piramidal. Las dendritas son delicadas expansiones en forma de tubo que tienden a ramificarse repetidamente formando un arbusto alrededor del cuerpo de la célula. Proporcionan la principal superficie física por la cual la neurona recibe las señales de entrada (aferentes). El axón se extiende a partir del cuerpo celular y constituye la vía por la que las señales pueden viajar largas distancias desde el cuerpo celular a otras partes del cerebro y del sistema nervioso. El axón difiere de las dendritas tanto por su estructura como por las propiedades de su membrana externa. La mayoría de axones son más largos y delgados que las dendritas y presentan un modelo de ramificación distinto: mientras las ramas de las dendritas tienden a agruparse cerca del cuerpo de la célula, las ramas de los axones tienden a nacer al final de la fibra, allí donde el axón se comunica con otras neuronas.

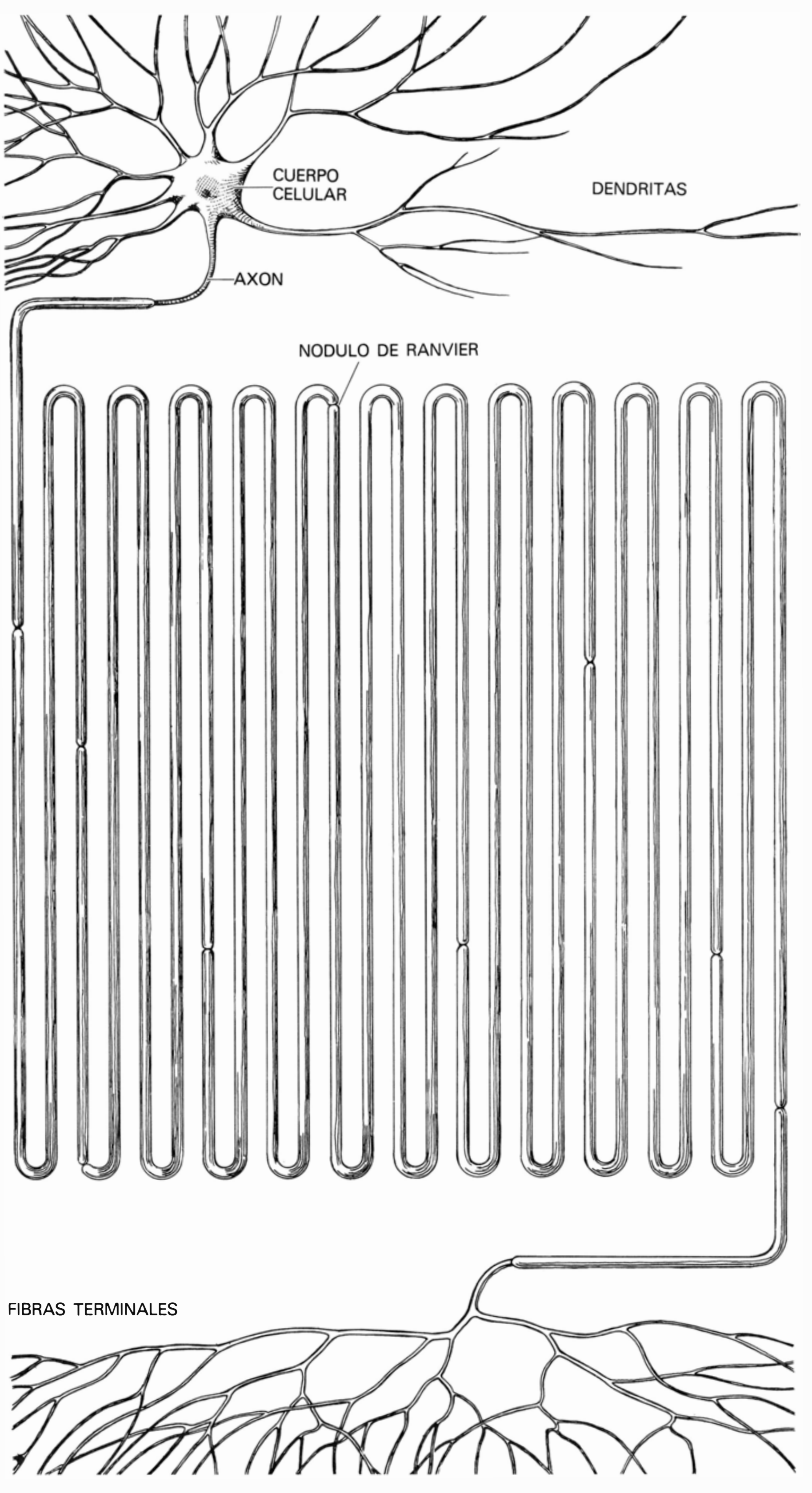
El funcionamiento del cerebro depende del flujo de información a través de elaborados circuitos consistentes en redes de neuronas. La información pasa de una célula a otra por puntos de contacto especializados: las sinapsis. Una neurona típica puede tener de 1000 a 10.000 sinapsis y puede recibir información de algo así como otras 1000 neuronas. Aunque las sinapsis se realizan con más frecuencia entre el axón de una célula y la dendrita de otra, hay otros tipos de unión sináptica: entre axón y axón, entre dendrita y dendrita y entre axón y cuerpo celular.

En una sinapsis el axón suele dilatarse para formar el botón terminal, que es la parte de la unión que libera la información. El botón terminal contiene diminutas estructuras esféricas denominadas vesículas sinápticas, cada una de las cuales puede contener varios miles de moléculas de transmisor químico. A la llegada de un impulso nervioso al botón terminal, algunas de las vesículas descargan su contenido en la estrecha hendidura que separa el botón de la membrana de otra dendrita celular, destinada a recibir el mensaje químico. Por tanto, la información se pasa de una neurona a otra por medio de un transmisor. La "puesta en marcha" de una neurona –la generación de impulsos nerviosos– refleja la activación de cientos de sinapsis por neuronas adyacentes. Algunas sinapsis son excitadoras por cuanto tienden a provocar la puesta en marcha, mientras que otras son inhibidoras, siendo capaces de cancelar señales que de otra manera excitarían a una neurona para su puesta en marcha.

Aunque las neuronas sean las piezas de construcción del cerebro, no son el único tipo de célula presente. Por ejemplo, el oxígeno y los nutrientes son suministrados por una densa red de vasos sanguíneos. Hay también necesidad de tejido conjuntivo, particularmente en la superficie del cerebro. Una clase principal de células en el sistema nervioso central es la de las células gliales, o glía. La glía ocupa prácticamente todo el espacio del sistema nervioso no ocupado por las propias neuronas. Aunque no se conoce completamente la función de la glía, proporciona soporte estructural y metabólico a la delicada red neuronal.

Otro tipo de célula, la célula de Schwann, se encuentra por todas partes en el sistema nervioso. Todos los axones parecen estar revestidos por células de Schwann. En algunos casos las células de Schwann simplemente encierran el

NEURONA de la corteza visual de un gato, representada en la micrografía precedente, que ha sido marcada mediante inyección con el enzima peroxidasa de rábano. Los cuerpos celulares del fondo están contrastados con un colorante magenta. Todas las fibras que se extienden partiendo del cuerpo celular son dendritas que reciben información de otras neuronas. La fibra que transmite la información, el axón, es mucho más fina y no se la ve fácilmente a este aumento. La fibra más gruesa, la que se extiende verticalmente hacia arriba, se conoce como la dendrita apical, de la cual sólo una pequeña porción queda comprendida en este corte. A este aumento (unos 500 diámetros) la dendrita apical entera mediría unos 75 centímetros de longitud. (Puede seguirse mediante secciones seriadas). La actividad de esta célula concreta se registró en el animal vivo y se encontró que respondía óptimamente a una frontera luz-oscuridad rotada unos 60 grados a partir de la vertical. La neurona está clasificada como célula piramidal por su forma. Es uno de los dos tipos principales en la corteza de los mamíferos. La micrografía fue realizada por Charles Gilbert y Torsten N. Wiesel, de la Harvard Medical School.



LA NEURONA TIPICA de un animal vertebrado puede llevar impulsos nerviosos a través de una distancia considerable. La neurona aquí representada, con sus distintas partes dibujadas a escala, está aumentada 250 veces. Los impulsos nerviosos se originan en el cuerpo de la célula y se propagan a lo largo del axón, que puede tener una o más ramas. Este axón, replegado por conveniencias de representación, tendría un centímetro de largo a tamaño real. Algunos axones tienen más de un metro de largo. Las ramas terminales del axón llegan a formar sinapsis hasta con otras 1000 neuronas. La mayoría de las sinapsis unen los terminales del axón de una neurona con las dendritas de otra neurona, que están dispuestas a modo de "árbol" alrededor del cuerpo celular. Así, las dendritas que rodean la neurona del dibujo podrían recibir impulsos procedentes de decenas, centenares o incluso miles de otras neuronas. Muchos axones están aislados por una vaina de mielina, interrumpida por los nódulos de Ranvier.

axón dentro de una fina capa. En muchos otros casos, sin embargo, la célula de Schwann se envuelve alrededor del axón en el transcurso del desarrollo embrionario, dando lugar a las múltiples y densas capas de aislamiento conocidas como mielina. La vaina de mielina está interrumpida a cada milímetro más o menos a lo largo del axón por espacios estrechos llamados nódulos de Ranvier. En los axones así envainados el impulso nervioso viaja saltando de nódulo a nódulo, que es donde el líquido extracelular puede hacer contacto directo con la membrana celular. La vaina de mielina parece haber evolucionado como un medio para conservar la energía metabólica de la neurona. En general, las fibras nerviosas mielínicas conducen los impulsos nerviosos más rápidamente que las fibras amielínicas.

Las neuronas pueden funcionar así porque sus membranas externas tienen propiedades especiales. A lo largo del axón la membrana está especializada en propagar un impulso eléctrico. En el terminal del axón la membrana libera transmisores y en las dendritas responde a los transmisores. Además, la membrana interviene en el reconocimiento de otras células en el desarrollo embrionario, de tal forma que cada célula encuentre su propio lugar en la red de 10^{11} células. Por ello, buena parte de la investigación reciente está enfocada sobre las propiedades de la membrana responsables del impulso nervioso, de la transmisión sináptica, del reconocimiento célula a célula y de los contactos estructurales entre células.

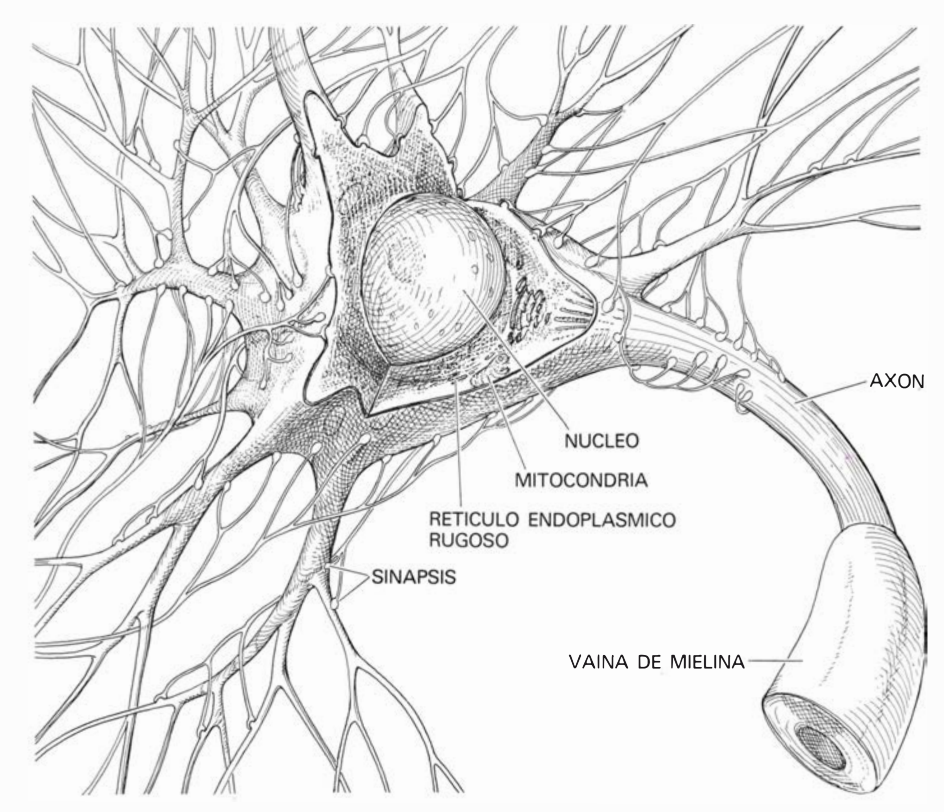
La membrana de la neurona, como la membrana externa de todas las células, tiene un espesor de unos cinco nanómetros y consta de dos capas de moléculas lipídicas dispuestas con sus extremos hidrófilos apuntando hacia el agua del interior y el exterior de la célula y con sus extremos hidrófobos apuntando en dirección opuesta al agua y formando el interior de la membrana. Las partes lipídicas de la membrana son prácticamente las mismas para todos los tipos de células. Lo que hace a una membrana celular diferente de otra son las diversas proteínas específicas que están asociadas con la membrana de una manera o de otra. Las proteínas que están realmente incluidas en la bicapa lipídica se denominan proteínas intrínsecas. Otras proteínas, las proteínas periféricas de la membrana, están unidas a la superficie de la membrana, pero no forman parte integral de su estructura. Debido a que el lípido de la membrana es fluido, in-

cluso las proteínas intrínsecas son a menudo libres para desplazarse por difusión de un lugar a otro. En algunos casos, sin embargo, las proteínas están firmemente sujetas por una subestructura.

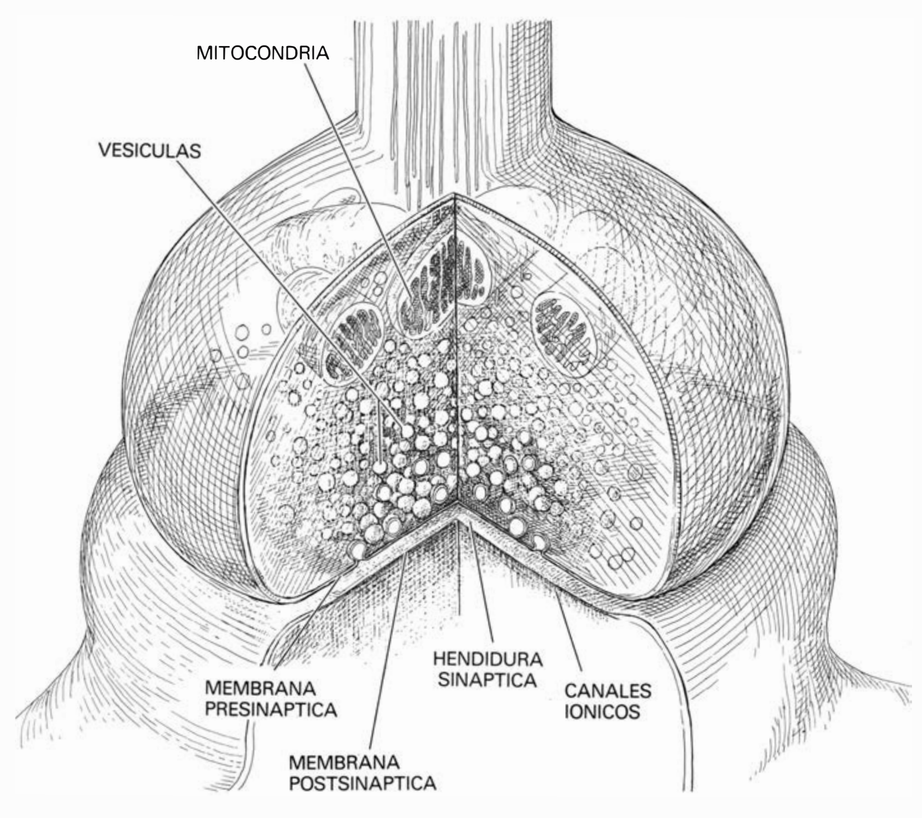
Las proteínas de la membrana de todas las células se agrupan en cinco clases: bombas, canales, receptores, enzimas y proteínas estructurales. Las bombas gastan energía metabólica para trasladar iones y otras moléculas contra gradientes de concentración, con el fin de mantener las concentraciones apropiadas de estas moléculas dentro de la célula. Como las moléculas con carga no pasan a través de la propia bicapa lipídica, las células han desarrollado proteínas canal que proporcionan vías selectivas a través de las cuales pueden difundirse iones específicos. Las membranas celulares deben reconocer y unirse a muchos tipos de moléculas. Las proteínas receptoras cumplen estas funciones proporcionando lugares de unión con gran especificidad y alta afinidad. Los enzimas están situados dentro o sobre la membrana para facilitar las reacciones químicas en su superficie. Finalmente, las proteínas estructurales tanto interconectan células para formar órganos como ayudan a mantener la estructura subcelular. Estas cinco clases de proteínas de la membrana no se excluyen entre sí necesariamente. Por ejemplo, una proteína concreta puede ser a la vez un receptor, un enzima y una bomba.

Las proteínas de la membrana son la clave para la comprensión de la función neuronal y por ende de la función cerebral. Dado que juegan un papel tan central en las modernas concepciones de la neurona, organizaré mi exposición alrededor de descripciones de una bomba iónica, diversos tipos de canal y algunas otras proteínas que tomadas en conjunto dotan a las neuronas de sus propiedades únicas. La idea general será resumir las características importantes de las proteínas de la membrana y explicar cómo estas características dan cuenta del impulso nervioso y de otros complejos rasgos de la función neuronal.

Como todas las células, la neurona es capaz de mantener en su propio interior un líquido cuya composición difiere marcadamente de la del líquido de su exterior. La diferencia más impresionante se da con respecto a la concentración de los iones de sodio y de potasio. El medio externo es unas 10 veces más rico en sodio que el interno, y el medio interno es unas 10 veces más rico en potasio que el externo. Tanto el sodio como



CUERPO CELULAR DE UNA NEURONA, que contiene el material genético y el complejo aparato metabólico común a todas las células. A diferencia de la mayoría de las otras células, sin embargo, las neuronas no se dividen después del desarrollo embrionario; la dotación original de un individuo debe servir para toda la vida. Hay diversas dendritas y un único axón que salen del cuerpo celular. El cuerpo celular y las dendritas están cubiertos de sinapsis, estructuras en forma de botón donde se recibe la información de otras neuronas. Las proteínas se sintetizan en el retículo endoplásmico. Un sistema de transporte distribuye proteínas y otras substancias del cuerpo celular a los lugares donde se requieren.



SINAPSIS. Es el punto de relevo donde los transmisores químicos llevan la información de una neurona a otra. Una sinapsis consta de dos partes: el extremo en forma de botón de un terminal de axón y la región receptora en la superficie de otra neurona. Las membranas están separadas por una hendidura sináptica de unos 200 nanómetros. Las moléculas de transmisor químico, almacenadas en el terminal del axón, son liberadas a la hendidura a la llegada de los impulsos nerviosos. El transmisor cambia el estado eléctrico de la neurona receptora, haciéndola susceptible al disparo de un impulso.

el potasio filtran a través de los poros de la membrana celular, de modo que ha de haber una bomba que trabaje continuamente para intercambiar iones sodio que han entrado en la célula por iones potasio que están fuera de ella. El bombeo se lleva a cabo por una proteína intrínseca de la membrana denominada la bomba de sodio-potasio adenosintrifosfatasa, o, más a menudo, simplemente la bomba de sodio.

La molécula proteica (o complejo de subunidades proteicas) de la bomba de sodio tiene un peso molecular de unos 275.000 dalton y mide aproximadamente seis por ocho nanómetros, es decir, algo más que el espesor de la membrana celular. Cada bomba de sodio puede aprovechar la energía almacenada en el enlace fosfato del adenosintrifosfato (ATP) para intercambiar tres iones sodio del interior de la célula por dos iones potasio del exterior. Operando al ritmo máximo, cada bomba puede transportar a través de la membrana unos 200 iones sodio y 130 iones potasio por segundo. El ritmo real, sin embargo, se ajusta para satisfacer las necesidades de la célula. La mayoría de neuronas tienen entre 100 y 200 bombas de sodio por micrometro cuadrado de superficie de membrana, pero en algunas partes de su superficie la densidad llega a ser diez veces mayor. Una neurona pequeña típica tiene quizás un millón de bombas de sodio con capacidad para movilizar unos 200 millones de iones sodio por segundo. Y son los gradientes de sodio y potasio que existen a través de la membrana los que permiten a la neurona propagar los impulsos nerviosos.

Las proteínas de la membrana que sirven como canales son esenciales en muchos aspectos de la función neuronal, en particular para el impulso nervioso y la transmisión sináptica. Como introducción al papel jugado por los canales en la actividad eléctrica del cerebro, describiré brevemente el mecanismo del impulso nervioso y volveré luego a un estudio más sistemático de las propiedades de los canales.

Como la concentración de iones sodio y potasio a un lado de la membrana celular difiere de la del otro, el interior del axón es unos 70 milivolt negativo con respecto al exterior. En sus clásicos estudios sobre la transmisión del impulso nervioso en el axón gigante del calamar hace un cuarto de siglo, A.L. Hodgkin, A.F. Huxley y Bernhard Katz, de Gran Bretaña, demostraron que la propagación del impulso nervioso coincide con cambios repentinos en la permeabilidad de la membrana del axón respecto a los iones sodio y potasio. Cuando un impulso nervioso empieza en el origen del axón, habiendo sido disparado en la mayoría de los casos por el cuerpo celular en respuesta a las sinapsis dendríticas, la diferencia de voltaje a través de la membrana del axón disminuye localmente. Inmediatamente por delante de la región alterada eléctricamente (en la dirección en que se propaga el impulso nervioso) los canales de la membrana se abren, permitiendo que los iones sodio entren a raudales en el axón.



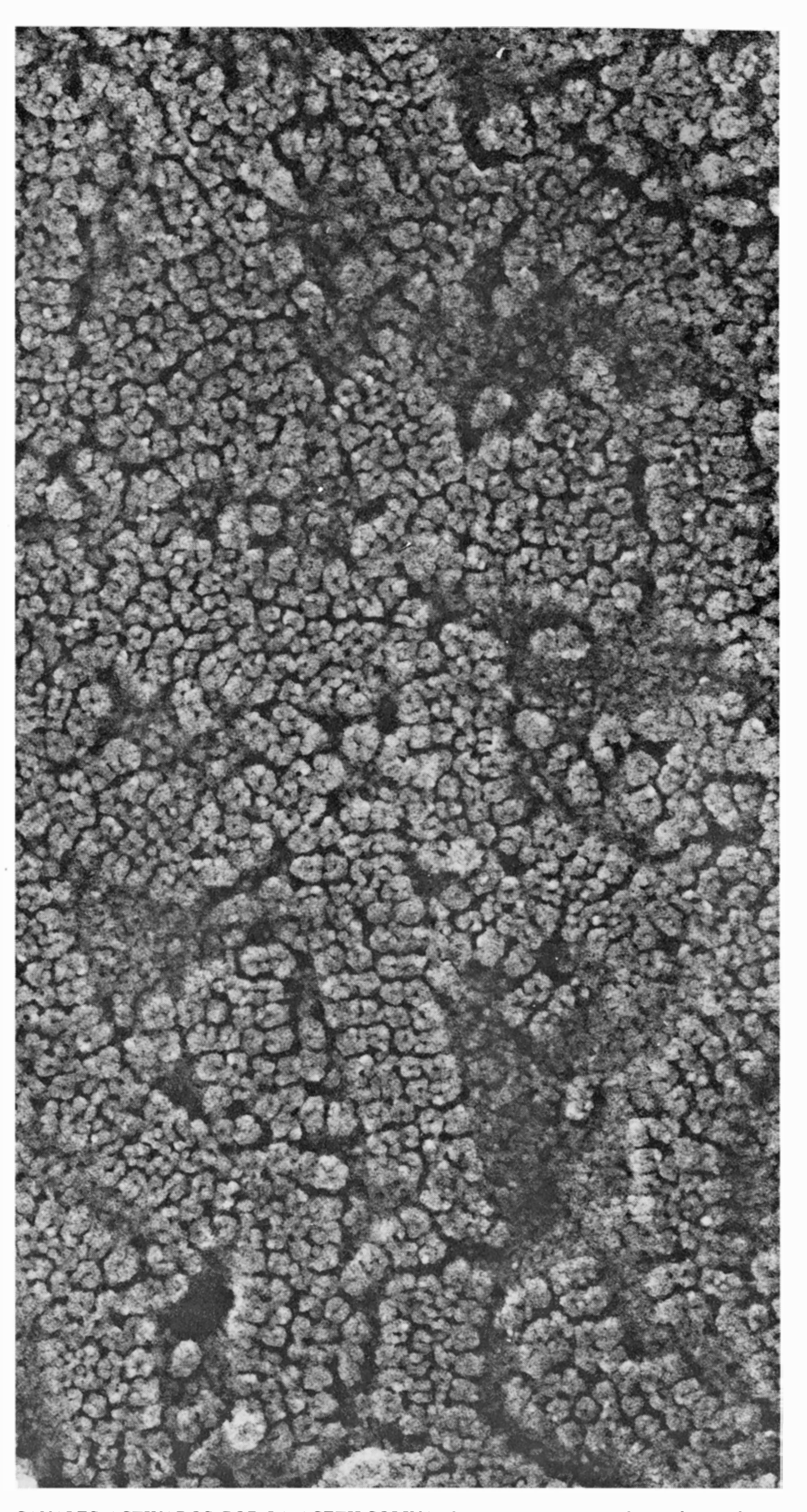
TERMINAL SINAPTICO. Ocupa la mayor parte de esta micrografía electrónica registrada por John E. Heuser, de la Universidad de California, y Thomas S. Reese, de los Institutes of Health. La hendidura que separa la membrana presináptica de la postsináptica serpentea a lo largo de la parte inferior de la imagen. Las estructuras grandes y oscuras son mitocondrias. Los numerosos cuerpos redondeados son vesículas que contienen transmisor. Se cree que los engrosamientos borrosos y oscuros situados a lo largo de la hendidura son los lugares principales de liberación del transmisor.

El proceso se refuerza a sí mismo: el flujo de iones sodio a través de la membrana abre más canales, haciendo más fácil la entrada de otros iones ulteriores. Los iones sodio que entran cambian el potencial interno de la membrana de negativo a positivo. Una vez abiertos, los canales sodio se cierran muy pronto, abriéndose otro grupo de canales que dejan salir los iones potasio. Este flujo de salida restablece el voltaje dentro del axón a su valor de reposo de −70 milivolt. La brusca carga positiva primero y negativa luego, que se presenta como una "punta" en un osciloscopio, se conoce como el potencial de acción y es la manifestación eléctrica del impulso nervioso. La onda de voltaje avanza hasta alcanzar el extremo del axón, de forma muy similar a como viaja la llama a lo largo de la mecha de un petardo.

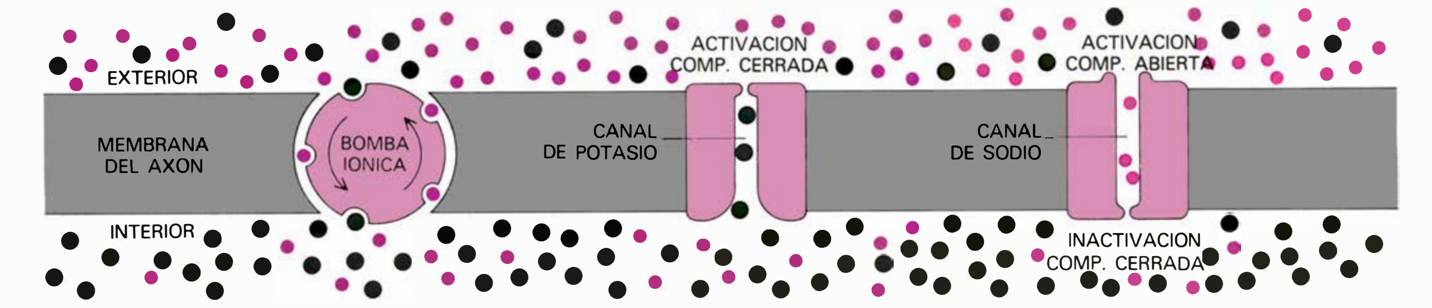
Esta breve descripción del impulso nervioso ilustra la importancia de los canales para la actividad eléctrica de las neuronas y subraya dos propiedades fundamentales de los canales: su selectividad y su actuación como compuerta. Discutiré estas dos propiedades una tras otra. Los canales son selectivamente permeables y las selectividades varían ampliamente. Por ejemplo, un tipo de canal deja pasar iones sodio y excluye en su mayor parte a los iones potasio, mientras que otro tipo de canal hace lo contrario. La selectividad, no obstante, rara vez es absoluta. Un tipo de canal que es bastante no selectivo permite el paso de unos 85 iones sodio por cada 100 iones potasio; otro tipo más selectivo pasa sólo unos siete iones sodio por cada 100 iones de potasio. El primer tipo, conocido como el canal activado por la acetilcolina, tiene un poro de unos 0,8 nanómetros de diámetro que está lleno de agua. El segundo tipo, conocido como el canal de potasio, tiene una abertura mucho más pequeña y contiene menos agua.

El ion sodio es aproximadamente el 30 por ciento más pequeño que el ión potasio. No se conoce la estructura molecular exacta que permite que el ion mayor pase a través de la membrana celular más fácilmente que el menor. Sin embargo se comprenden los principios generales en que se basa la discriminación. Implican interacciones entre los iones y partes de la estructura del canal en conjunción con una distribución particular de las moléculas de agua dentro del poro.

El mecanismo de compuerta que regula la apertura y cierre de los canales de la membrana adopta dos formas



CANALES ACTIVADOS POR LA ACETILCOLINA, densamente empaquetados en la membrana postsináptica de una célula del órgano eléctrico del torpedo, un pez que puede aplicar una descarga eléctrica. Esta micrografía electrónica muestra una réplica recubierta con platino de una membrana que había sido criofracturada con posterior sublimación del hielo (freeze-etching). El tamaño de las partículas de platino limita la resolución a detalles mayores de dos nanómetros aproximadamente. Según pruebas recientes, la molécula proteica del canal, que mide 8,5 nanómetros de diámetro, consta de cinco subunidades que rodean un canal cuya dimensión más estrecha es de 0,8 nanómetros.



MEMBRANA del axón que separa líquidos que difieren enormemente en su contenido en iones sodio (*puntos de color*) e iones potasio (*puntos negros*). El líquido exterior es unas diez veces más rico en iones sodio que en iones potasio; en el líquido interior la relación es inversa. La membrana está atravesada por proteínas que actúan a modo de canales selectivos para dejar pasar con preferencia iones bien sodio o bien potasio. En el estado de reposo, cuando no se transmite ningún impulso nervioso, los dos tipos de canal están cerrados y una bomba iónica mantiene el desequilibrio iónico bombeando iones sodio hacia el exterior e intercambiándolos por iones potasio. Normalmente, el interior del axón es unos 70 milivolt negativo con respecto al exterior. Si esta diferencia de voltaje se reduce por la llegada de un impulso nervioso, el canal de sodio se abre, dejando pasar iones sodio hacia el interior del axón. Un instante más tarde el canal de sodio se cierra y el canal de potasio se abre, permitiendo una salida de iones potasio. La apertura y cierre secuencial de los dos tipos de canal lleva a cabo la propagación del impulso nervioso, según se ilustra en las figuras inferiores.

POTENCIAL DE MEMBRANA (MILIVOLTIOS): +40, +20, 0, −20, −40, −60, −80

POTENCIAL DE ACCION →

POTENCIAL DE REPOSO

2 MILISEGUNDOS

1 — Na^+, K^+

2 — 6 MILISEGUNDOS

3 — PERIODO REFRACTARIO MINIMO — 10 MILISEGUNDOS

CENTIMETROS 0 5 10 15 20 25 30

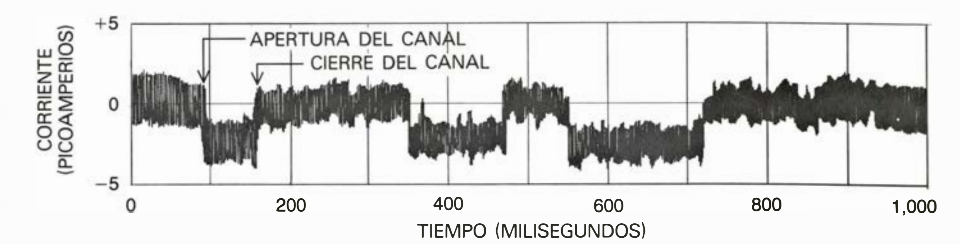
PROPAGACION DEL IMPULSO NERVIOSO a lo largo del axón, que coincide con una afluencia localizada de iones sodio (Na^+) seguida de una salida de iones potasio (K^+) a través de canales "operados a modo de compuerta" por cambios del voltaje a través de la membrana del axón. El fenómeno eléctrico que envía un impulso nervioso a lo largo del axón se origina normalmente en el cuerpo de la célula. El impulso empieza con una ligera despolarización, o reducción del potencial negativo a través de la membrana del axón donde éste sale del cuerpo celular. El ligero cambio de voltaje abre algunos de los canales de sodio, cambiando aún más el voltaje. La afluencia de iones sodio se acelera hasta que la superficie interna de la membrana es positiva localmente. La inversión del voltaje cierra el canal de sodio y abre el canal de potasio. La salida de iones potasio restablece rápidamente el potencial negativo. La inversión del voltaje, conocida como el potencial de acción, se propaga a lo largo del axón (*1, 2*). Después de un breve período refractario puede seguir un segundo impulso (*3*). La velocidad de propagación del impulso es la que se ha medido en el axón del calamar.

principales. Un tipo de canal, mencionado anteriormente en la descripción del impulso nervioso, se abre y se cierra en respuesta a las diferencias de voltaje a través de la membrana celular; se dice pues que es una compuerta operada por el voltaje. Un segundo tipo de canal se gobierna químicamente. Tales canales responden sólo ligeramente, si es que lo hacen, a cambios del voltaje, pero se abren cuando una molécula particular –un transmisor– se une a una región receptora de la proteína del canal. Los canales operados químicamente se encuentran en las membranas receptoras de las sinapsis y son responsables de la traducción de señales químicas producidas por los terminales axónicos en cambios de permeabilidad iónica durante la transmisión sináptica. Es costumbre denominar los canales operados químicamente de acuerdo con su transmisor normal. Así se habla de canales activados por la acetilcolina o de canales por el GABA. (GABA es el ácido gamma-aminobutírico.) Los canales operados por el voltaje generalmente se denominan con el nombre del ion que pasa más fácilmente a través del canal.

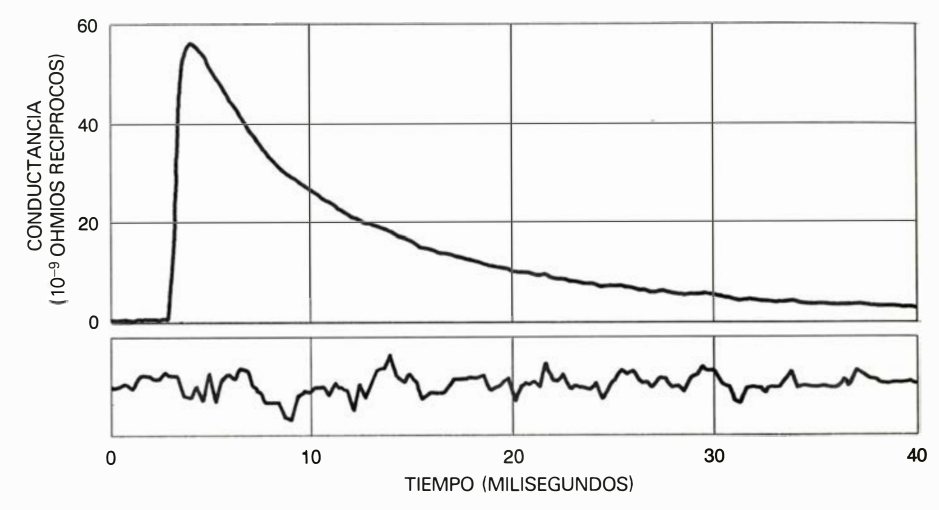
Las proteínas suelen cambiar de forma cuando funcionan. Tales alteraciones de la forma, conocidas como cambios de conformación, son dramáticas para las proteínas contráctiles responsables del movimiento celular, pero no son menos importantes en muchos enzimas y otras proteínas. Los cambios de conformación en las proteínas del canal constituyen la base de su actuación como compuerta, ya que sirven para abrir y cerrar el canal mediante ligeros movimientos de partes de la molécula críticamente situadas que desbloquean o bloquean el poro.

Cuando tanto los canales operados por el voltaje como los operados químicamente se abren y dejan pasar iones, se puede medir la corriente eléctrica resultante. Muy recientemente ha sido posible en unos pocos casos registrar el paso de corriente a través de un solo canal, de modo que la apertura y el cierre pueden detectarse directamente. Se observa que el tiempo durante el cual está abierto un canal varía al azar, pues la apertura y el cierre del canal representan un cambio en la conformación de la molécula proteica incluida en la membrana. La naturaleza aleatoria del proceso de compuerta surge de la colisión fortuita de moléculas de agua y otras moléculas con los elementos estructurales del canal.

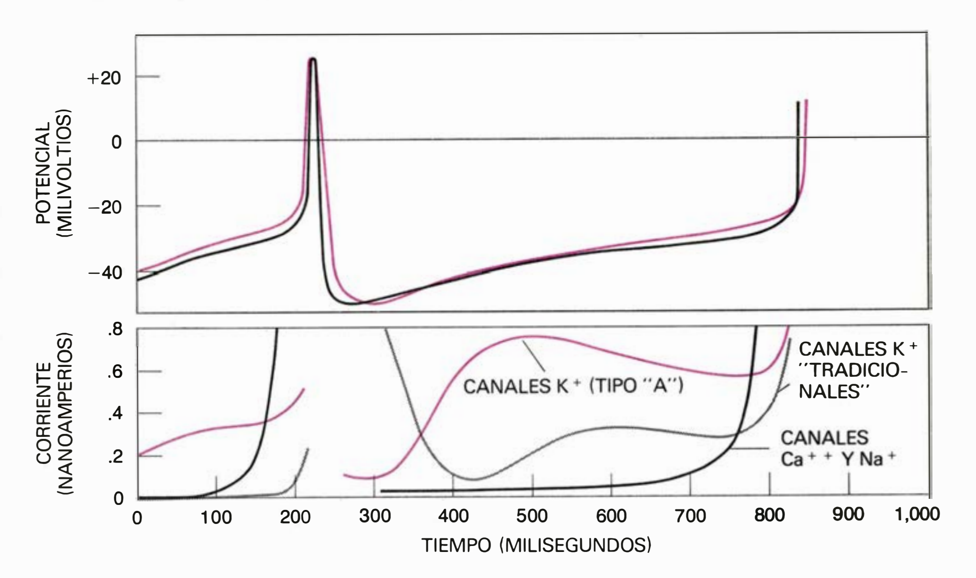
Además de las bombas y canales iónicos, las neuronas dependen de otras cla-



RESPUESTA de un solo canal de la membrana al compuesto transmisor acetilcolina, tal como la revela una técnica desarrollada recientemente y aplicada por Erwin Neher y Joseph H. Steinbach, de la Universidad de Yale. Los canales activados por la acetilcolina, presentes en las membranas postsinápticas, permiten el paso de aproximadamente igual número de iones sodio y potasio. El registro muestra el paso de corriente a través de un único canal de la membrana postsináptica de un músculo de rana activado por el compuesto suberildicolina, que imita la acción de la acetilcolina, aunque mantiene los canales abiertos más tiempo. El experimento demuestra que los canales se abren sobre una base de todo o nada y permanecen abiertos durante intervalos de tiempo, que no son fijos, sino aleatorios.



LOS CANALES DE SODIO en un axón operan también de la sencilla forma de abierto o cerrado, así como independientemente uno de otro, según las investigaciones dirigidas por Frederick J. Sigworth, de la Universidad de Yale. Durante la propagación de un impulso nervioso, se abren normalmente cerca de 10.000 canales en una región libre de mielina de la membrana del axón, a saber, un nódulo de Ranvier. La gráfica superior representa la permeabilidad del sodio en función del tiempo en un nódulo. La inferior, registrada con una amplificación 12 veces superior a la anterior, muestra las fluctuaciones de la permeabilidad alrededor del promedio debidas a la apertura y cierre al azar de los canales.



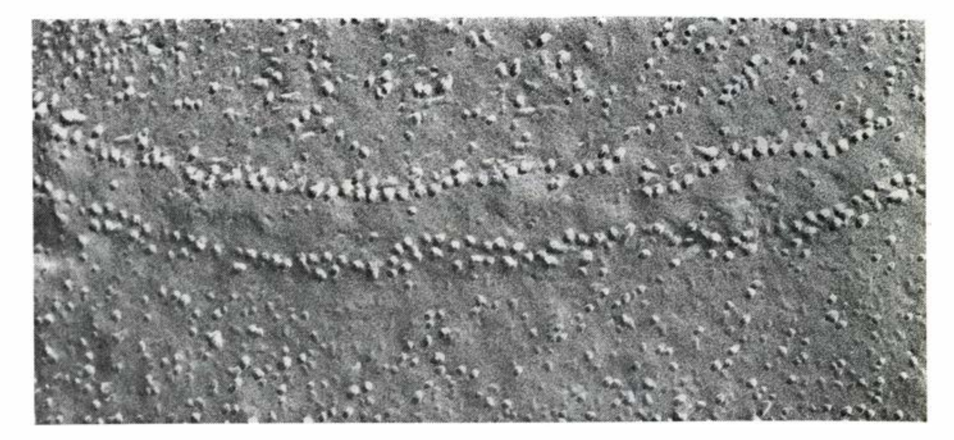
LOS IMPULSOS NERVIOSOS en los cuerpos de las neuronas requieren la apertura y cierre coordinados de cinco tipos de canal permeables a diversos tipos de ión (sodio, potasio o calcio). La contribución de los diferentes canales al impulso nervioso puede representarse mediante ecuaciones diferenciales no lineales simultáneas. Las dos curvas superiores representan un registro real de los cambios de voltaje en función del tiempo en el cuerpo de una neurona (*negra*) y los cambios calculados a partir de ecuaciones (*color*). Las curvas de la parte inferior representan la corriente conducida por los tipos principales de canal en función del tiempo. Se requiere una complicada interacción de tipos de canal para conseguir una cadena de impulsos nerviosos. El estudio sobre el que se basan las curvas fue realizado por John A. Connor en la Universidad de Illinois y por el autor en la Universidad de Yale.



UNION NEUROMUSCULAR de la rana en una microelectrografía realizada por Heuser. La hendidura sináptica separa el axón, en la parte superior izquierda, de la célula muscular, en la parte inferior derecha. Las vesículas sinápticas se agrupan a lo largo de la membrana presináptica, con dos contactos sinápticos visibles cerca del centro. La membrana postsináptica de la célula muscular muestra una característica que no se observa en otras sinapsis: la membrana forma pliegues posteriores a la unión frente a cada contacto. En la página siguiente se muestran réplicas de criofractura.

ses de proteínas de membrana para llevar a cabo las funciones esenciales del sistema nervioso. Una de las proteínas importantes es el enzima adenilatociclasa, que ayuda a regular la substancia intracelular adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico). Los nucleótidos cíclicos como el AMP cíclico participan en funciones celulares cuyos mecanismos aún no se comprenden en detalle. El enzima de membrana adenilatociclasa parece tener dos subunidades principales, una catalítica y reguladora la otra. La subunidad catalítica estimula la formación de AMP cíclico. Diversas subunidades reguladoras, que se cree son físicamente distintas de la catalítica, pueden unirse a moléculas específicas (entre las que se cuentan los transmisores que abren y cierran canales) con el fin de controlar los niveles intracelulares de AMP cíclico. Los diversos tipos de subunidad reguladora se denominan según la molécula que normalmente se une a ellas; una, por ejemplo, se llama adenilatociclasa activada por la serotonina. Se sabe que la adenilatociclasa y enzimas de membrana relacionados sirven para diversas funciones reguladoras en las neuronas, estando bajo investigación activa los mecanismos precisos de todas estas acciones.

En el curso del desarrollo embrionario del sistema nervioso, una célula debe ser capaz de reconocer otras células, de modo que el crecimiento de cada célula siga el rumbo correcto y dé lugar a las conexiones correctas. El proceso de reconocimiento célula a célula y el mantenimiento de la estructura conseguida gracias a este reconocimiento dependen de clases especiales de proteínas de membrana que están asociadas con carbohidratos poco comunes. El estudio de los complejos proteína-carbohidrato asociados al reconocimiento celular está aún en sus primeras fases.



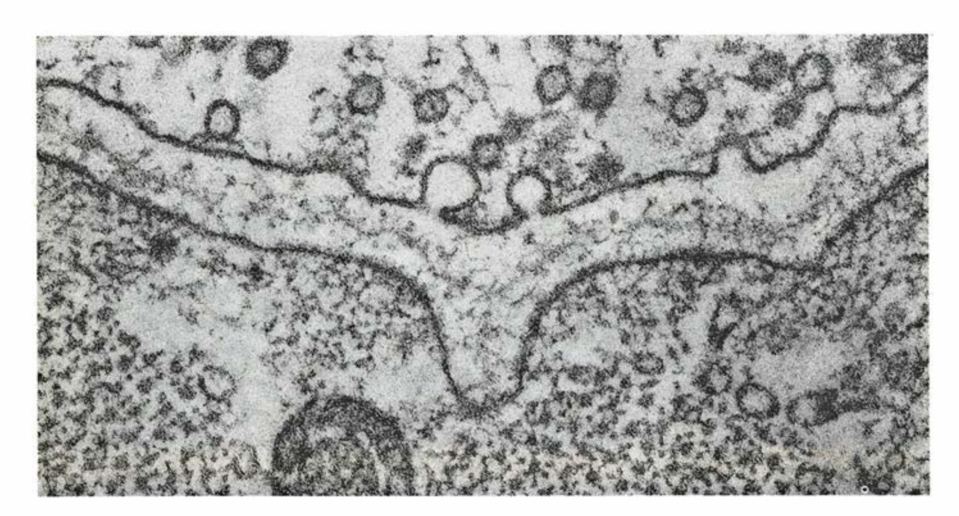


REPLICAS DE CRIOFRACTURA de la membrana presináptica de la unión neuromuscular de la rana preparadas por Heuser. La micrografía superior muestra la membrana tres milisegundos después de que el músculo fuera estimulado. A través de la membrana del axón hay una doble fila de partículas: proteínas de membrana que podrían ser canales de calcio o proteínas estructurales a las que se unen las vesículas. La micrografía inferior muestra la membrana cinco milisegundos después de la estimulación. La estimulación ha hecho que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana presináptica.

Las proteínas intrínsecas de la membrana que he descrito no están distribuidas uniformemente sobre la superficie celular ni tampoco están todas presentes en cantidades iguales en cada neurona. La densidad y el tipo de proteína están gobernados por las necesidades de la célula y difieren entre los diversos tipos de neurona y de una región neuronal a otra. Así, la densidad de canales de un tipo particular varía desde cero hasta unos 10.000 por micrometro cuadrado. Generalmente los axones no poseen canales operados químicamente, mientras que en las membranas postsinápticas la densidad de tales canales está limitada solamente por el empaquetado de las moléculas del canal. De manera similar, es típico que las membranas de la dendrita tengan pocos canales operados por el voltaje, mientras que en las membranas de axón la densidad puede llegar a 1000 canales por micrometro cuadrado en ciertos puntos.

Las proteínas intrínsecas de la membrana se sintetizan principalmente en el cuerpo de la neurona y se almacenan en la membrana, en pequeñas vesículas. Las neuronas tienen un sistema de transporte especial para trasladar estas vesículas de su lugar de síntesis a su lugar de función. Parece que el sistema de transporte traslada las vesículas a pequeños saltos con la ayuda de proteínas contráctiles. Al alcanzar su destino, las proteínas se insertan en la superficie de la membrana, donde funcionan hasta que son extraídas y degradadas en el interior de la célula. No se conoce con precisión cómo la célula decide dónde colocar tal o cual proteína de la membrana. Igualmente desconocido es el mecanismo que regula la síntesis, inserción y destrucción de las proteínas de la membrana. El metabolismo de las proteínas de la membrana constituye uno de los problemas centrales de la biología celular.

¿Cómo se relacionan las propiedades de las diversas proteínas de membrana que he estado planteando con la función neuronal? Para abordar esta cuestión volvamos ahora al impulso nervioso y examinemos más de cerca las propiedades moleculares que apoyan su disparo y propagación. Como hemos visto, el interior de la neurona es unos 70 milivolt negativo con respecto al exterior. Este "potencial de reposo" es una consecuencia del desequilibrio iónico provocado por la bomba de sodio y por la presencia en la membrana celular de una clase de canales permanentemente abiertos y selectivamente permeables a los iones potasio. La bomba expulsa iones sodio a cambio de iones potasio, haciendo que el interior de la célula sea unas 10 veces más rico en iones potasio que el exterior. Los canales potasio de la membrana permiten que los iones potasio inmediatamente adyacentes a la membrana salgan libremente. La permeabilidad de la membrana a los iones sodio es



EL TRANSMISOR es descargado a la hendidura sináptica en las uniones sinápticas entre neuronas por las vesículas que se abren después de fusionarse con la membrana presináptica del axón, proceso llamado exocitosis. Esta micrografía electrónica realizada por Heuser ha captado las vesículas del terminal de un axón en el momento de descargar acetilcolina en la unión neuromuscular de una rana. Las estructuras que aparecen en esta micrografía electrónica están aumentadas unas 115.000 veces.

baja en condiciones de reposo, de modo que apenas existe flujo en sentido contrario de iones sodio del exterior hacia el interior, aunque el medio externo es diez veces más rico en iones sodio que el medio interno. El flujo de potasio, por tanto, da lugar a un déficit neto de cargas positivas en la superficie interna de la membrana celular y a un exceso de cargas positivas en la superficie externa. El resultado es la diferencia de potencial de 70 milivolt, siendo negativo el interior de la membrana.

La propagación del impulso nervioso depende de la presencia en la membrana neuronal de canales sodio operados por el voltaje cuya abertura y cierre es responsable del potencial de acción. ¿Cuáles son las características de estas importantes moléculas del canal? Aunque el canal de sodio no ha sido bien caracterizado aún químicamente, se trata de una proteína con un peso molecular comprendido probablemente entre 250.000 y 300.000 dalton. El poro del canal mide unos 0,4 por 0,6 nanómetros, un espacio a través del cual pueden pasar los iones sodio asociados a una molécula de agua. El canal tiene muchos grupos cargados dispuestos críticamente en su superficie. Estas cargas confieren al canal un gran momento eléctrico dipolar que varía en dirección y magnitud cuando la conformación molecular del canal cambia al pasar éste de un estado cerrado a otro abierto.

Debido a que la membrana de la célula es tan delgada, la diferencia de 70 milivolt a través de la membrana en reposo da lugar a un gran campo eléctrico, del orden de 100 kilovolt por centímetro. De la misma forma que los dipolos magnéticos tienden a alinearse según las líneas de fuerza en un campo magnético, los dipolos eléctricos en la proteína del canal de sodio tienden a alinearse según el campo eléctrico de la membrana. Los cambios en la fuerza del campo de la membrana pueden, por tanto, llevar al canal de su conformación cerrada a la abierta. A medida que la superficie interna de la membrana se hace más positiva con la entrada de la vanguardia de iones sodio, los canales de sodio tienden a pasar una mayor parte de su tiempo en la conformación abierta. El proceso en el cual se abren los canales por un cambio en el voltaje de la membrana se conoce como activación del canal de sodio.

El proceso se termina por un fenómeno denominado inactivación del sodio. Las diferencias de voltaje a través de la membrana que provocan la apertura de los canales de sodio también los conducen a una conformación cerrada especial, diferente de la conformación característica del estado de reposo de los canales. La segunda conformación cerrada, llamada estado inactivo, se desarrolla más lentamente que el proceso de activación, de modo que los canales permanecen abiertos brevemente antes de que sean cerrados por la inactivación. Los canales permanecen en el estado inactivo durante algunos milisegundos, volviendo luego a su estado de reposo normal.

El ciclo completo de activación e inactivación implica normalmente la apertura y cierre de millares de canales de sodio. ¿Cómo puede saberse si el aumento de la permeabilidad global de la membrana refleja la apertura y cierre de cierto número de canales de una forma todo o nada o si refleja el funcionamiento de canales que tienen diferentes grados de permeabilidad? La pregunta ha sido parcialmente contestada por una nueva técnica que relaciona las fluctuaciones de la permeabilidad de la membrana con la naturaleza esencialmente probabilística de los cambios de conformación en las proteínas del canal. Se pueden provocar episodios repetidos de apertura de canales y calcular la permeabilidad promedio en un momento determinado y también la permeabilidad exacta en un ensayo dado. La permeabilidad exacta fluctúa algo así como el 10 por ciento alrededor del valor medio. El análisis de las fluctuaciones muestra que los canales sodio se abren según la ley del todo o nada y que cada apertura de un canal aumenta la conductancia de la membrana en 8×10^{-12} ohm recíprocos. Uno de los principales desafíos de la compresión de la neurona es el desarrollo de una teoría completa que describa el comportamiento de los canales de so-

VESICULAS SINAPTICAS
1
2
3
4
MEMBRANA PRESINAPTICA
HENDIDURA SINAPTICA
MOLECULAS DE TRANSMISOR
MEMBRANA POSTSINAPTICA

VESICULAS SINAPTICAS agrupadas junto a la membrana presináptica. El dibujo representa los pasos probables que se dan en la exocitosis. Las vesículas llenas se aproximan a la hendidura sináptica, se fusionan con la membrana, descargan su contenido y regresan, recuperando de nuevo su forma.

dio y que lo relacione con la estructura molecular de la proteína del canal.

Como comenté brevemente más arriba, los axones también tienen canales potasio operados por el voltaje que ayudan a terminar el impulso nervioso dejando salir iones potasio del axón, contrarrestando así el flujo de entrada de iones sodio. En el cuerpo celular de la neurona la situación es aún más compleja, porque allí la membrana está atravesada por cinco tipos de canal. Los diferentes canales se abren a ritmos distintos, permanecen abiertos durante intervalos diversos y tienen una permeabilidad preferencial para diferentes especies de iones (sodio, potasio o calcio).

La presencia de los cinco tipos de canal en el cuerpo celular de la neurona, en comparación con sólo dos en el axón, da lugar a un sistema de generación de impulsos nerviosos más complejo. Si a un axón se le presenta un estímulo mantenido, solamente genera un único impulso al principio del estímulo. Los cuerpos celulares, por el contrario, generan un tren de impulsos con una frecuencia que refleja la intensidad del estímulo.

Las neuronas son capaces de generar impulsos nerviosos según una amplia gama de frecuencias, desde uno o menos por segundo a varios centenares por segundo. Todos los impulsos nerviosos tienen la misma amplitud, de modo que la información que llevan está representada por el número de impulsos generados por unidad de tiempo, un sistema conocido como codificación de frecuencia. Cuanto mayor es la magnitud del estímulo a transmitir, más rápido es el ritmo de activación.

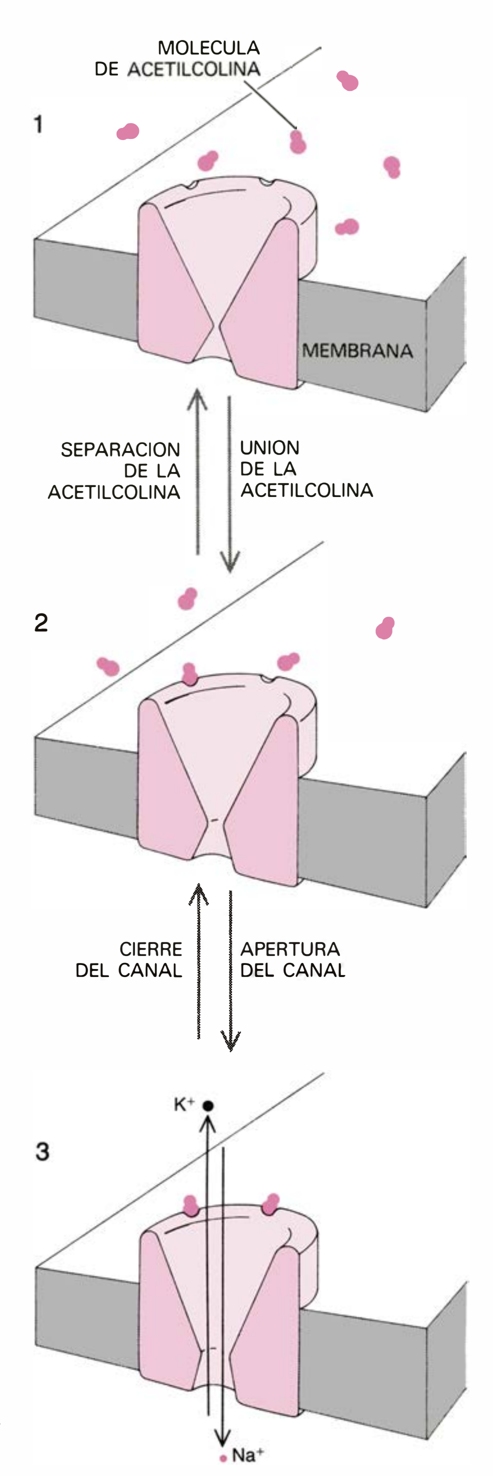
Cuando un impulso nervioso ha viajado a lo largo del axón y ha llegado a un botón terminal, se libera uno de los varios transmisores de la membrana presináptica. El transmisor difunde a la membrana postsináptica, donde induce la apertura de canales operados químicamente. Los iones que fluyen a través de los canales abiertos acarrean los cambios de voltaje conocidos como potenciales postsinápticos.

La mayor parte de lo que se conoce acerca de los mecanismos sinápticos proviene de experimentos realizados sobre una sinapsis particular: la unión neuromuscular que gobierna la contracción de los músculos en la rana. El axón de la neurona de la rana discurre varios centenares de micrometros por la superficie de la célula muscular, haciendo varios centenares de contactos sinápticos, separados entre sí alrededor de un micrometro. En cada región presináptica pueden reconocerse fácilmente las características vesículas sinápticas.

Cada una de las vesículas sinápticas contiene unas 10.000 moléculas del transmisor acetilcolina. Cuando un impulso nervioso alcanza la sinapsis, se pone en movimiento una cadena de acontecimientos que culmina con la fusión de una vesícula con la membrana presináptica y la liberación resultante de acetilcolina a la hendidura situada entre las membranas presináptica y postsináptica, proceso denominado exocitosis. La vesícula fusionada se recupera posteriormente de la membrana presináptica y se vuelve a llenar rápidamente con acetilcolina para una liberación posterior. Recientemente se han aclarado muchos detalles sobre los acontecimientos que conducen a la exocitosis. La fusión de las vesículas con la membrana presináptica se pone en marcha indudablemente por un aumento rápido pero transitorio de la concentración de calcio en el botón terminal del axón. La llegada de un impulso nervioso al terminal abre los canales de calcio, que son operados por el voltaje, dejando entrar el calcio en el terminal. Sin embargo, el subsiguiente aumento de la concentración de calcio es breve, debido a que el terminal dispone de un aparato especial que rápidamente secuestra el calcio libre, devolviendo su concentración al nivel normal muy bajo. La breve punta en el nivel de calcio libre conduce a la fusión de las vesículas llenas de transmisor con la membrana presináptica, pero se desconoce aún el mecanismo preciso de este importante proceso.

La técnica de la criofractura, un método que escinde la bicapa de la membrana exponiendo las proteínas intrínsecas de la misma para su examen en microscopía electrónica, ha revelado interesantes detalles de la estructura de la membrana del terminal. En la unión neuromuscular de la rana, una doble fila de grandes proteínas de membrana discurre a todo lo ancho de cada sinapsis. Las vesículas sinápticas se unen a, o cerca de, las proteínas. Unicamente estas vesículas se fusionan luego a la membrana y liberan su transmisor; parece que otras vesículas se mantienen en reserva a cierta distancia. La fusión de las vesículas es un proceso aleatorio y se presenta de forma independiente para cada vesícula.

En menos de 100 microsegundos la acetilcolina liberada de las vesículas fusionadas difunde a través de la hendidura sináptica y se une al receptor de



CANAL DE ACETILCOLINA en una membrana postsináptica que se abre con la descarga de moléculas de acetilcolina a la hendidura sináptica. El dibujo representa el receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular de la rana. Dos moléculas de acetilcolina se unen rápidamente al canal cerrado en reposo para formar un complejo receptor de acetilcolina (*1, 2*). El complejo sufre un cambio en su conformación abriendo el canal para el paso de iones sodio y potasio (*3*). El tiempo necesario para el cambio de conformación en el complejo limita la velocidad de la reacción. El canal permanece abierto durante un tiempo promedio de alrededor de un milisegundo y entonces vuelve al estado de complejo receptor de acetilcolina. Mientras está abierto el canal deja pasar unos 20.000 iones sodio e igual número de iones postasio. La acetilcolina se disocia rápidamente y es destruida por la acetilcolinesterasa.

acetilcolina: una proteína intrínseca de la membrana incluida en la membrana postsináptica. El receptor es también una proteína canal operada químicamente por la presencia de acetilcolina. Cuando se unen al canal dos moléculas de acetilcoliña, disminuyen el estado energético de la conformación abierta de la proteína y con ello aumentan la probabilidad de que se abra el canal. El estado abierto del canal es un acontecimiento al azar con un tiempo de vida promedio de aproximadamente un milisegundo. Cada paquete de 10.000 moléculas de acetilcolina lleva a cabo la apertura de unos 2000 canales.

Durante el breve período en que un canal está abierto pasan a su través unos 20.000 iones sodio y aproximadamente un número igual de iones potasio. Como resultado de este flujo iónico, la diferencia de voltaje entre los dos lados de la membrana tiende a acercarse a cero. Lo mucho que se acerque a cero depende de cuántos canales estén abiertos y de cuánto tiempo permanezcan así. La acetilcolina liberada por un impulso nervioso típico produce un potencial postsináptico, o cambio de voltaje, que sólo dura unos cinco milisegundos. Como los potenciales postsinápticos son producidos por los canales operados químicamente en vez de por los operados por el voltaje, tienen propiedades muy diferentes de las del impulso nervioso. Normalmente tienen una amplitud menor, una duración mayor y distinto grado de magnitud según la cantidad de transmisor liberado y por ende según el número de canales que se abran.

Distintos tipos de canales operados químicamente exhiben selectividades diferentes. Algunos se parecen al canal de acetilcolina, que deja pasar iones sodio y potasio con poca selectividad. Otros son altamente selectivos. El cambio de voltaje que resulta en una determinada sinapsis depende de la selectividad de los canales que se abren. Si entran en la célula iones positivos, el cambio de voltaje es en la dirección positiva. Estos canales de voltaje en dirección positiva tienden a abrir canales operados por el voltaje y a generar impulsos nerviosos, que por ello se conocen como potenciales postsinápticos excitadores. Si salen de la célula iones positivos (normalmente potasio), el cambio de voltaje es en la dirección negativa, que tiende a cerrar los canales operados por el voltaje. Tales potenciales postsinápticos se oponen a la producción de impulsos nerviosos, llamándose por ello inhibidores. Ambos potenciales postsinápticos, excitadores e inhibidores, son frecuentes en el cerebro.

Las sinapsis cerebrales difieren de las sinapsis de la acción neuromuscular en diversos aspectos. Mientras en la unión neuromuscular la acción de la acetilcolina es siempre excitadora, en el cerebro la acción de la misma substancia es excitadora en determinadas sinapsis e inhibidora en otras. Y mientras que la acetilcolina es el transmisor usual en las uniones neuromusculares, las sinapsis cerebrales tienen canales operados por una gran variedad de transmisores. Sin embargo, una terminación sináptica determinada libera sólo un tipo de transmisor, y los canales operados por ese transmisor están presentes en la correspondiente membrana postsináptica. En contraste con los canales neuromusculares activados por la acetilcolina, que permanecen abiertos aproximadamente durante un milisegundo, algunos tipos de sinapsis cerebrales presentan canales que permanecen abiertos durante menos de un milisegundo y otras tienen canales que permanecen abiertos durante centenares de milisegundos. Una última diferencia importante es que mientras el axón establece cientos de contactos sinápticos con la célula muscular en la unión neuromuscular de la rana, los axones del cerebro suelen hacer sólo uno o dos contactos sinápticos sobre una neurona dada. Como podría esperarse, estas propiedades funcionales diferentes están correlacionadas con diferencias significativas en la estructura.

Como hemos visto, la intensidad de un estímulo viene codificada por la frecuencia de los impulsos nerviosos. El descifrado en la sinapsis se lleva a cabo mediante dos procesos: suma temporal y suma espacial. En la suma temporal, cada potencial postsináptico se añade al total acumulativo de sus predecesores para conseguir un cambio de voltaje cuya amplitud promedio refleje la frecuencia de los impulsos nerviosos entrantes. En otras palabras, una neurona que está produciendo impulsos rápidamente libera más moléculas de transmisor en sus uniones terminales que una neurona que actúe con menor rapidez. Cuantas más moléculas de transmisor se liberan en un tiempo dado, más canales se abren en la membrana postsináptica y, por tanto, mayor es el potencial postsináptico. La suma espacial es un proceso equivalente, con la excepción de que refleja la integración de los impulsos nerviosos que llegan de todas las neuronas que pueda haber en contacto sináptico con una neurona dada. El cambio de voltaje total obtenido por suma temporal y espacial está codificado bajo la forma de frecuencia del impulso nervioso para la transmisión a otras células "río abajo" en la red nerviosa.

He descrito lo que comúnmente se considera como el flujo normal de información en los circuitos nerviosos, en los cuales los cambios de voltaje postsináptico están codificados bajo la forma de frecuencia del impulso nervioso y son transmitidos por el axón a otras neuronas. En años recientes, sin embargo, se han descubierto un cierto número de casos en los cuales un potencial postsináptico no se convierte en un impulso nervioso. Por ejemplo, el cambio de voltaje debido a un potencial postsináptico puede causar directamente la liberación de transmisor de un lugar vecino que carece de impulso nervioso. Se cree que estas influencias directas entran en juego en sinapsis entre dendritas y también en ciertos circuitos recíprocos en los que una dendrita establece un contacto sináptico sobre una segunda dendrita, la cual a su vez hace un contacto sináptico con la primera. Esta retroalimentación directa parece ser bastante frecuente en el cerebro, pero sus consecuencias sobre el procesado de la información permanecen a la espera de ser aclaradas.

Gran parte de la investigación actual sobre la membrana está centrada sobre las proteínas de membrana que dotan a la bicapa de la membrana celular, que, por otro lado, no tiene rasgos distintivos, de las propiedades especiales de las que depende la función cerebral. Con respecto a las proteínas canal hay muchas preguntas sin contestar acerca de los mecanismos de compuerta, selectividad y regulación. Dentro de los próximos cinco o diez años probablemente será posible relacionar los procesos físicos del mecanismo de compuerta y la selectividad con la estructura molecular de los canales. Las bases de la regulación de los canales se conocen peor, pero actualmente se las investiga con intensidad. Parece que las hormonas y otras substancias desempeñan un papel que ahora empieza a apreciarse en la regulación de los canales. Los problemas centrales en las uniones sinápticas implican exocitosis y otras actividades relacionadas con el metabolismo y liberación de los transmisores. Cabe esperar que se centre mayor atención sobre el papel de la superficie de la membrana en el crecimiento y desarrollo de las neuronas y de sus conexiones sinápticas, este notable proceso que establece la integración del sistema nervioso.



Microsistemas de neuronas

Constituyen las unidades elementales de la función mental. Los estudios sobre especies animales de la simplicidad del caracol Aplysia *muestran que ciertos microsistemas de neuronas dan cuenta de formas de aprendizaje y memoria*

Eric R. Kandel

Muchos neurobiólogos creen que la capacidad de sentir, pensar, aprender y recordar, característica exclusiva del ser humano, reside en los modelos específicos de las interconexiones sinápticas entre las neuronas del cerebro, y confían en que el tiempo se encargará de demostrarlo. Ante la extrema dificultad de examinar modelos de interconexiones en el cerebro humano, los neurobiólogos han centrado su interés en el desarrollo de modelos animales que puedan servir para desentrañar cómo interaccionan los sistemas de neuronas que dan lugar al comportamiento. Las redes de neuronas que regulan actos completos de comportamiento permiten afrontar una serie de cuestiones relacionadas entre sí: ¿En qué grado varían las propiedades de las distintas neuronas? ¿Qué es lo que determina los modelos de interconexiones entre neuronas? ¿De qué modo modelos distintos de interconexiones generan formas diferentes de comportamiento? ¿Pueden las neuronas interconectadas que controlan cierto tipo de comportamiento ser modificadas por el aprendizaje? Si así es, ¿cuáles son los mecanismos por cuya virtud se almacena la memoria?

De entre las muchas funciones que tienen su origen en las interacciones neuronales, las más interesantes son las relacionadas con el aprendizaje (capacidad de modificar el comportamiento en respuesta a una experiencia) y con la memoria (capacidad de almacenar dicha modificación durante un período de tiempo). El aprendizaje y la memoria son quizá los rasgos más sobresalientes de los procesos mentales de los animales superiores. Y alcanzan su más alto nivel en el hombre. Los humanos son lo que son, en gran parte, por lo que han aprendido. Es pues de la mayor importancia teórica, para la comprensión del aprendizaje y para el estudio de la evolución del comportamiento, determinar a qué nivel filogenético de organización neuronal y de comportamiento podemos comenzar a reconocer aspectos de los procesos de aprendizaje y memoria típicos del comportamiento humano. Pero dicha determinación encierra también un interés práctico. El estudio de los mecanismos celulares de la memoria en el cerebro del hombre y otros mamíferos tropieza con el obstáculo de que son órganos de una complejidad intrincadísima. Razones éticas, además, se oponen a ese tipo de investigaciones en el cerebro humano. De ahí que sería una gran ventaja para la ciencia que pudieran examinarse esos procesos en sistemas simples.

Alguien objetaría que el estudio de la memoria y del aprendizaje, en lo que al hombre se refiere, no puede realizarse con eficacia en sistemas nerviosos simples. La organización del cerebro humano parece tan compleja, que la pretensión de estudiar el aprendizaje humano de forma reducida en sistemas nerviosos simples se diría que está abocada al fracaso.

El hombre posee habilidades de orden intelectual, lenguaje altamente desarrollado y capacidad para el pensamiento abstracto, posibilidades que no hallamos en animales más simples y que presumiblemente precisan tipos de organización nerviosa cualitativamente diferentes. A pesar de la validez de esa argumentación, la cuestión fundamental no se plantea sobre si el cerebro humano encierra algo especial. Por supuesto que sí. Los términos de la cuestión en sus justos límites son si el cerebro y la conducta humanos participan de algo común con el cerebro y la conducta de animales menos evolucionados. Allí donde encontremos rasgos similares pueden hallarse implicados principios de organización cerebral común, que podrán ser objeto de provechoso estudio en sistemas nerviosos simples.

La respuesta a la pregunta sobre la semejanza ha sido dada con claridad. Etólogos del prestigio de Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen y Karl von Frisch han demostrado que los humanos compartimos muchas pautas de comportamiento con animales simples, considerando entre éstas una percepción elemental y la coordinación motora. En particular, está muy extendida la capacidad para el aprendizaje; la han desarrollado muchos invertebrados y todos los vertebrados. La semejanza de algunos procesos de aprendizaje pone de manifiesto que los procesos nerviosos involucrados en un proceso determinado de aprendizaje pueden compartir rasgos comunes a lo largo de la filogenia. Así, no existe ninguna diferencia fundamental, a nivel de estructura, química o función, entre las neuronas y sus sinapsis de los seres humanos y las correspondientes del calamar, el caracol o la sanguijuela. En rigor, pues, un análisis detallado y exhaustivo del aprendizaje en estos invertebrados nos revelará a buen seguro mecanismos de alcance y valor general.

Para acometer esa investigación debemos dirigir nuestra atención a los invertebrados más simples, cuyo interés radica en que sus sistemas nerviosos constan de 10.000 a 100.000 células, frente a los miles de millones que componen los sistemas de animales más evolucionados. Las células se agrupan en conjuntos discretos denominados ganglios; cada ganglio contiene normalmente entre 500 y 1500 neuronas. Esta simplificación numérica nos ha permitido relacionar la función de las células singulares directamente con el comportamiento. Y así ha sido cómo se ha llegado a una cantidad considerable de importantes descubrimientos que han abierto un nuevo panorama a la consideración de las relaciones entre cerebro y conducta.

GRUPO DE NEURONAS en la microfotografía de la página opuesta. Esta muestra la superficie dorsal del ganglio abdominal del caracol *Aplysia*. El aumento es de 100 diámetros. Puede observarse en el lado derecho de la microfotografía una neurona especialmente grande, de color marrón oscuro. Se trata de la célula R2 en el mapa del glanglio abdominal de *Aplysia* que aparece en la página 39.

El primer interrogante fundamental que los estudiosos de los sistemas simples de neuronas debían despejar era si las diferentes neuronas de una región del sistema nervioso divergían entre sí. Esa pregunta, esencial para entender la regulación del comportamiento por el sistema nervioso, seguía debatiéndose hasta hace poco. Para ciertos neurobiólogos, las neuronas cerebrales guardaban una similaridad lo suficientemente estricta como para contemplarse como unidades idénticas con interconexiones del mismo valor, a grandes rasgos.

Pero esa opinión ha venido sufriendo los embates de estudios recientes, sobre todo a partir de invertebrados, en los que se ha demostrado que podían identificarse las neuronas aisladas y que éstas no variaban a lo largo de los individuos pertenecientes a la misma especie. La idea de la unicidad de las neuronas fue propuesta ya en 1912 por el biólogo alemán Richard Goldschmidt, quien se apoyaba en su trabajo sobre el sistema nervioso de un gusano primitivo, el parásito intestinal *Ascaris*. El cerebro de este animal está formado por varios ganglios. Cuando Goldschmidt los examinó, halló que contenían la cifra exacta de 162 células. El guarismo no variaba nunca de un individuo a otro, y cada célula ocupaba siempre una posición característica. A pesar de esos logros tan precisos, la obra de Goldschmidt pasó muchos años relegada.

Más de medio siglo después, dos grupos de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard volvieron sobre el tema, cada uno por su cuenta. Masanori Otsuka, Edward A. Kravitz y David D. Potter, trabajando con langosta, y Wesley T. Frazier, Irving Kupfermann, Rafiq M. Waziri, Richard E. Coggeshall y el autor, haciendo lo propio con el gran caracol marino *Aplysia*, dieron con una uniformidad similar, aunque menor, en los sistemas nerviosos más complejos de estos invertebrados superiores. Se halló una constancia parangonable inmediatamente en diversos invertebrados: sanguijuelas, cangrejos de río, saltamontes, grillos y muchas formas de caracoles. En este trabajo me limitaré a las investigaciones llevadas a cabo con *Aplysia*, y en concreto al estudio de un solo ganglio: el ganglio abdominal. Descubrimientos equivalentes se han registrado a partir de la experimentación con otros invertebrados.

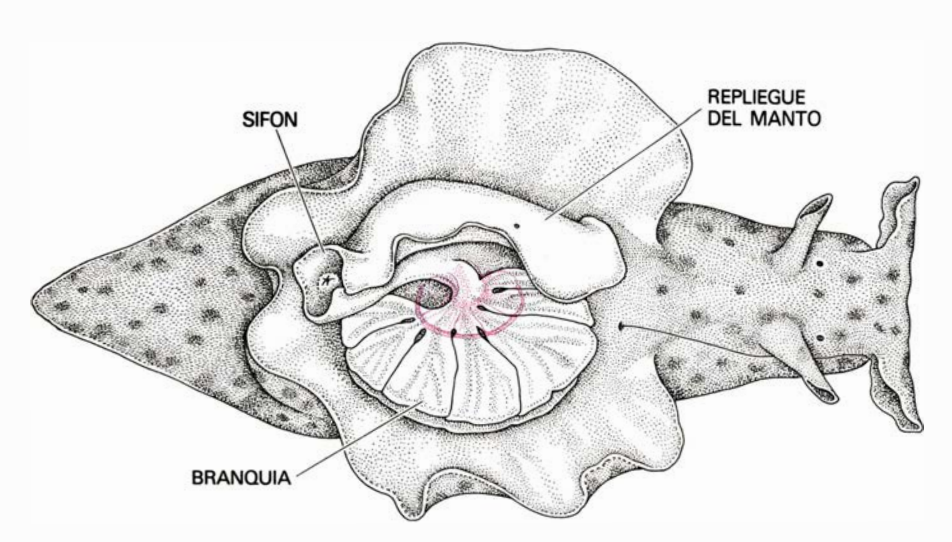
En el ganglio abdominal de *Aplysia*, las neuronas varían en tamaño, posición, forma, pigmentación, patrones de descarga y sustancias químicas a través de las cuales transmiten información a otras células. A partir de esas divergencias, podemos reconocer y denominar células específicas (R1, L1, R15, etcétera; *R* y *L* son la primera letra de las palabras inglesas que traducen los términos derecho e izquierdo, respectivamente). Los patrones de descarga ilustran algunas diferencias. Ciertas células son normalmente "silenciosas" en tanto que otras son espontáneamente activas. Entre las últimas, algunas descargan potenciales de acción regulares, o impulsos nerviosos, en tanto que otras producen pulsos cortos o trenes de ellos, recursivamente. Hoy está demostrado que los distintos patrones de descarga obedecen a diferentes tipos de corriente iónica que genera la membrana del soma celular de la neurona. La membrana del cuerpo celular diverge totalmente de la membrana del axón, que es la fibra larga de la neurona. Cuando la membrana axónica se halla en actividad produce típicamente tan sólo un flujo de entrada de iones sodio y un flujo retardado de salida de iones potasio; por contra, la membrana del soma celular puede producir seis o siete corrientes iónicas distintas, que pueden fluir en combinaciones diferentes.

Sigue sin saberse si la mayoría de las células del sistema nervioso de los mamíferos mantiene esa unicidad individual. Las investigaciones sobre los sistemas sensoriales de mamíferos que David Hubel y Torsten Wiesel refieren en este número monográfico han sacado a luz, sin embargo, unas fascinantes y significativas diferencias entre neuronas inmediatas [véase, más adelante, "Mecanismos cerebrales de la visión", por David H. Hubel y Torsten N. Wiesel]. Y los estudios en torno al desarrollo del cerebro de los vertebrados, de que se hace eco aquí también Maxwell Cowan, conducen a una conclusión similar [véase "Desarrollo del cerebro", por W. Maxwell Cowan, en este mismo volumen].

La uniformidad de las neuronas nos introduce en nuevos problemas. ¿Son invariantes también las conexiones sinápticas entre células? ¿Conecta siempre de un modo exacto una célula con la inmediata siguiente y no con otras? Muchos científicos han afrontado el reto de esos interrogantes en animales invertebrados; han observado que las células siempre realizan el mismo tipo de conexión con otras células. La uniformidad se aplica también al "signo", o expresión funcional, de las conexiones, es decir, si son excitadoras o inhibidoras, y no sólo a las conexiones.

Y así fue como Frazier, James E. Blankenship, Howard Wachtel y el autor prosiguieron la investigación trabajando con células identificadas para examinar qué reglas determinaban la expresión funcional de las conexiones entre células. La neurona tiene muchas ramas y realiza múltiples conexiones. Nos preguntamos: ¿Están todas las conexiones de la neurona especializadas en la inhibición o en la excitación? ¿Puede acaso producir, la descarga de una neurona, acciones diferentes en las distintas ramas? ¿Qué es lo que determina que una conexión sea excitadora o inhibidora? ¿Es, el signo de una acción sináptica, determinado por la estructura química de la sustancia transmisora liberada por la neurona presináptica? ¿Lo es la naturaleza del receptor postsináptico? ¿Cuál de ambos es el factor determinante? ¿Libera la neurona el mismo transmisor en todos sus pies terminales?

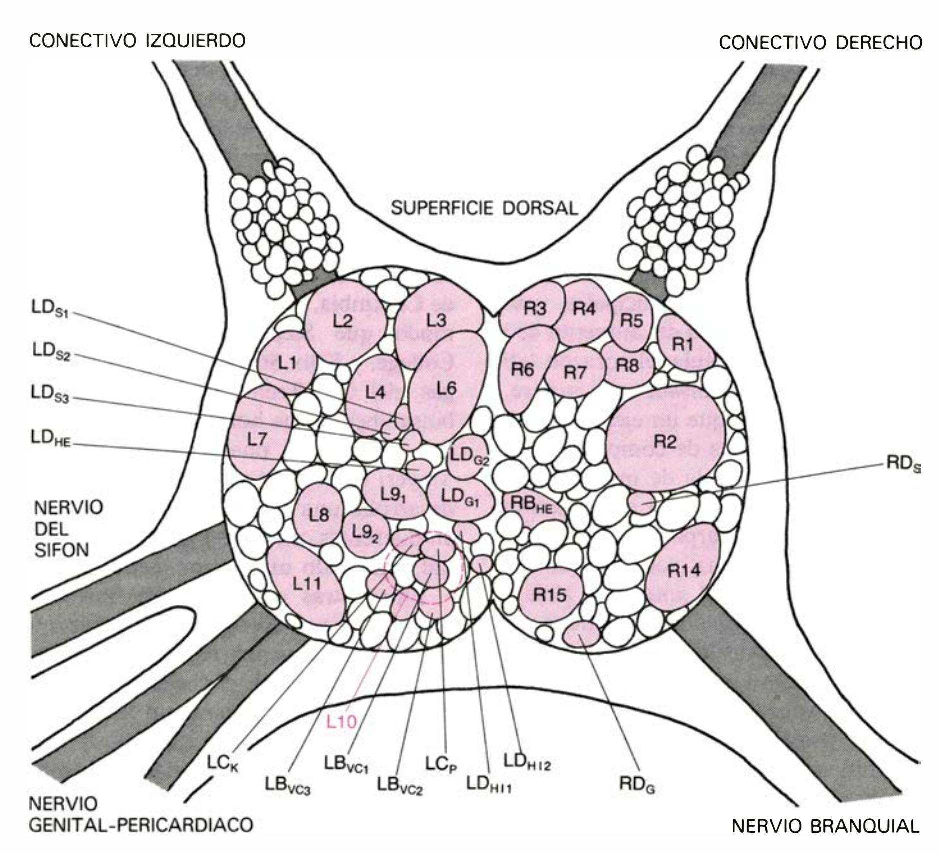
Una forma de abordar tales cuestiones era observar las distintas conexiones establecidas por una célula. La primera célula que examinamos nos ofreció una respuesta sin ambages: la neurona regulaba las diferentes acciones a través de



REFLEJO DE RETRAIMIENTO de la branquia de *Aplysia*. Se produce al provocar la estimulación del sifón o del repliegue del manto. El animal retrae la branquia hasta la posición indicada en color.

sus distintas conexiones. La célula excitaba unas células contiguas, inhibía otras y (quizá lo que menos podíamos esperar) tenía una conexión doble, que era tanto excitadora como inhibidora con respecto a una tercera clase de célula. Además, la neurona excitaba siempre y de un modo preciso a las mismas células, inhibía siempre a otro grupo específico y establecía pertinazmente la conexión doble con el tercer grupo celular. Su acción sináptica podía explicarse por medio de una sustancia transmisora: la acetilcolina. La reacción de este compuesto con los distintos tipos de receptores de las células contiguas determinaba si la acción sináptica iba a ser excitadora o inhibidora.

Los receptores determinaban el signo de la acción sináptica mediante el control de los distintos canales iónicos de la membrana: sodio para la excitación, cloro para la inhibición, fundamentalmente. Las células que recibían una conexión doble tenían dos tipos de receptor para el mismo transmisor: un receptor que controlaba el canal de sodio y otro que controlaba el canal de cloro. La expresión funcional de la transmisión sináptica química estaba determinada, pues, por los tipos de receptor que la célula contigua presentaba en un determinado lugar postsináptico. (A resultados similares llegó JacSue Kehoe, de la Ecole Normale de Paris, quien se aprestó a analizar con detalle las propiedades de las distintas clases de receptores para la acetilcolina.) Como sugirieran en un principio Ladislav Tauc y Hersch Gerschenfeld, del Institute Marey de París, el transmisor químico es tan sólo permisivo; el componente instructivo de la transmisión sináptica es la naturaleza del receptor y los canales iónicos con los que interaccionan. Se ha demostrado que ese principio tiene una aplicación bastante general. Se cumple para las neuronas de vertebrados e invertebrados y para las neuronas que utilizan distintos transmisores: acetilcolina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina e histamina. (El principio vale asimismo para las acciones de ciertas hormonas peptídicas en las neuronas, de las que me ocuparé más adelante.)



MAPA DE UN GANGLIO ABDOMINAL de *Aplysia californica*. Pone de manifiesto la localización de neuronas identificadas, denominadas L o D (izquierda o derecha del hemiganglio, que en la ilustración se recoge con las iniciales inglesas *L* por izquierda y *R* por derecha) y a las que se les ha asignado un número. Las neuronas que son miembros de un grupo de células con propiedades similares se identifican por el grupo (LD) y con un subíndice que presenta la función del comportamiento de la neurona, tales como HE para excitador del corazón G1 y G2 para neuronas motoras de la branquia.

El descubrimiento en los ganglios de invertebrados de células identificables que establecían conexiones precisas con otras condujo a la elaboración del "diagrama reticular" de los distintos circuitos de comportamiento, y, con ello, al estudio exacto de la relación causal entre neuronas específicas y el comportamiento. El término comportamiento nos remite a las acciones observables de un organismo. Estas comprenden desde actos complejos (el habla o el andar erecto) a actos simples (el movimiento de una parte del cuerpo o el cambio en la frecuencia cardíaca). Los tipos de comportamiento exhibidos, al menos parcialmente, por sanguijuelas, cangrejos de río y caracoles abarcan la alimentación, patrones varios de locomoción y todo un repertorio de reacciones de huida y defensa.

El primer fruto obtenido por las investigaciones en este campo fue descubrir que las células individuales controlaban el comportamiento, de una manera específica y, a veces sorprendentemente, poderosa. Este aspecto puede ilustrarse si comparamos el control nervioso del corazón en *Aplysia* con el de los seres humanos.

El corazón humano late espontáneamente. Su ritmo intrínseco está regulado por la acción inhibidora de neuronas colinérgicas (cuya sustancia transmisora es la acetilcolina) con sus axones en el nervio vago y por la acción excitadora de neuronas noradrenérgicas con sus axones en el nervio acelerador. La regulación pone en jaque a varios miles de neuronas. En *Aplysia*, el corazón late también de un modo espontáneo; está regulado por la acción inhibidora de neuronas colinérgicas y por la acción de neuronas serotonérgicas excitadoras, pero la modulación corre a cargo de sólo cuatro células: dos células excitan el corazón (en realidad sólo importa la acción de la célula "excitadora mayor") y otras dos lo inhiben. Tres células dan lugar a la constricción de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, controlan la presión sanguínea del animal.

Puesto que las células, consideradas en su singularidad, establecen conexiones de forma invariable con las mismas células adyacentes y pueden desarrollar acciones que tengan un signo distinto, deduciremos que ciertas neuronas de un lugar crítico del sistema tienen en sus manos el control absoluto de una secuencia de comportamiento. Ya en 1938, C. A. G. Wiersma, quien trabajaba con el cangrejo de río como animal de experimentación en el Instituto de Tecnología de California, se había percatado de la importancia de esas células únicas en el comportamiento y las había denominado "células de mando". Se han encontrado hoy esas neuronas en animales de especies distintas. Algunas de ellas han demostrado ser neuronas de acción doble. John Koester, Earl M. Mayeri y el autor, trabajando con *Aplysia* en la Facultad de Medicina de la Univer-

sidad de Nueva York, hallaron que la neurona de acción doble descrita anteriormente era una célula de mando del circuito nervioso que controlaba la circulación. Esta célula única incrementaba la frecuencia y el gasto del corazón activando la célula mayor que excita el corazón, al par que inhibía las células que inactivaban el corazón y las células que constreñían los principales vasos sanguíneos. En virtud del aumento de la actividad de esta célula, el corazón latía más de prisa y expulsaba más sangre.

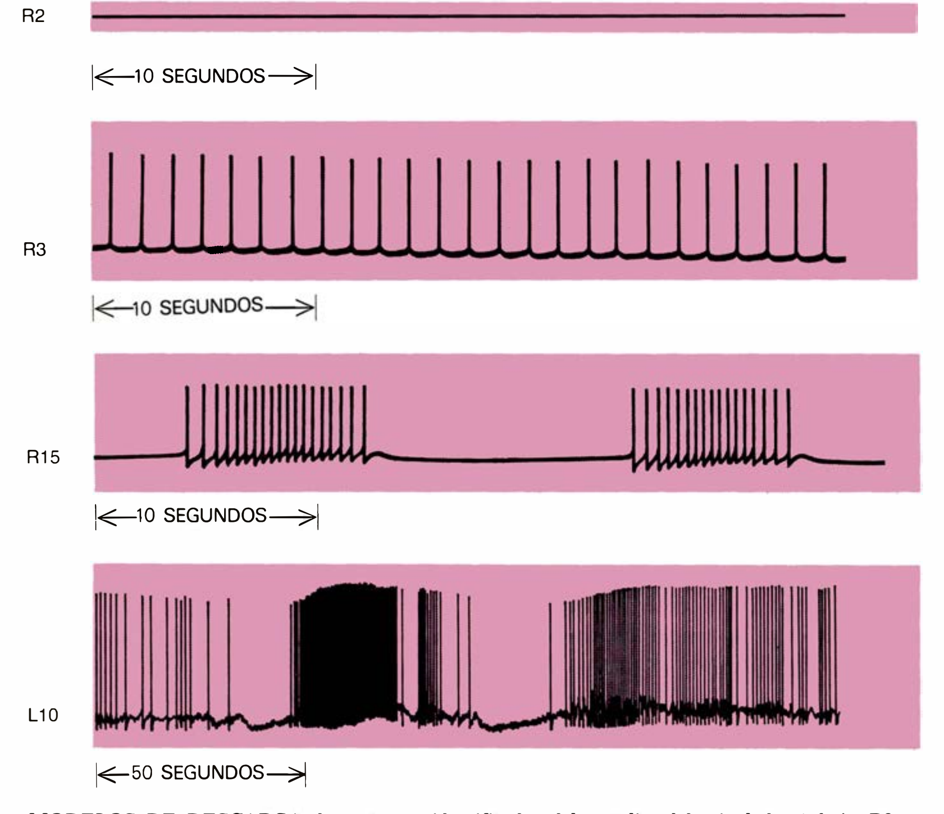
Este no es más que un ejemplo sencillo de las funciones de comportamiento que realiza una célula de mando. En el cangrejo de río e incluso en un animal más complejo, la carpa dorada, un simple destello de una sola neurona de mando causa que el animal se aleje de un peligro amenazador. Recientemente, Vernon Mountcastle, de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, ha sugerido a este respecto que grupos pequeños de células pueden tener funciones de mando parecidas en el cerebro de los primates para controlar movimientos voluntarios.

Una misión funcional de la célula de acción doble es, por tanto, desencadenar múltiples y diferentes efectos fisiológicos. Podemos cosechar una constelación parecida mediante la acción de las células neuroendocrinas, neuronas que liberan hormonas (las sustancias químicas que suele acarrear el torrente sanguíneo para actuar en lugares distantes). El ganglio abdominal de *Aplysia* contiene dos racimos de células neuroendocrinas, que se les da el nombre de células en bolsa debido a que cada racimo tiene la forma de una bolsa. Kupfermann, trabajando en nuestro departamento de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Columbia, ha demostrado, del mismo modo que Stephen Arch, del Reed College, y Felix Strumwasser y sus colegas, del Cal. Tech., que las células en bolsa liberan una hormona polipeptídica que controla la puesta de los huevos. Mayeri ha descubierto que esa hormona desarrolla una acción de larga duración en diferentes células del ganglio abdominal, excitando unas e inhibiendo otras.

Entre otras células, dicha hormona excita la de mando con acción doble que controla la frecuencia cardíaca. A consecuencia de lo cual, el corazón late más de prisa para suministrar un flujo extra de sangre a los tejidos que abastece la mayor demanda del animal en tiempo de puesta. Así, sobre un preciso modelo de conexiones que proporcionan interacciones de corto alcance de neuronas, se sobrepone otro modelo, de igual exactitud, de interacciones de largo alcance conseguidas por las hormonas que liberan las células neuroendocrinas. El efecto cabal de cada hormona parece estar determinado, como lo están los efectos sinápticos, por la naturaleza de los receptores de las células diana.

El hallazgo de que el comportamiento está mediatizado por células invariables, que se interconectan con fina precisión y constancia, podría sugerir que los animales sencillos difieren de los más complejos en poseer repertorios de actividad fijos y estereotipados. Pero eso no es cierto. Investigaciones llevadas a cabo en varias especies de invertebrados han demostrado que los animales simples pueden modificar su comportamiento a través del aprendizaje.

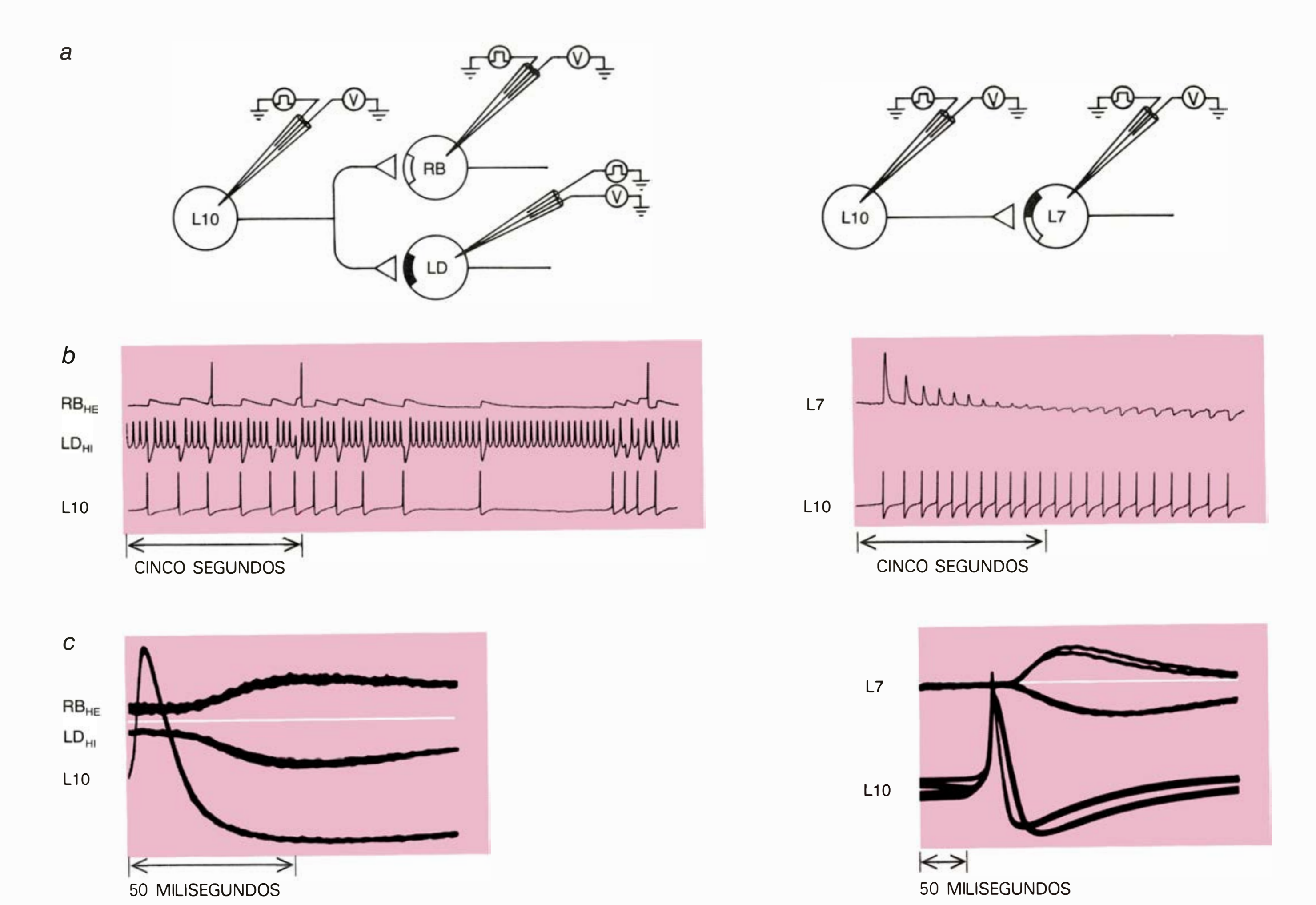
Nosotros hemos profundizado en esta línea centrados preferentemente en una de las exhibiciones más sencillas del comportamiento de *Aplysia*: el reflejo de defensa, que retrae la branquia ante un estímulo. La branquia se halla en una cámara respiratoria denominada cavidad del manto. La cámara está cubierta por una capa protectora, el repliegue del manto, que termina en un conducto carnoso, el sifón. Cuando un estímulo débil o moderadamente intenso se aplica al sifón, la branquia se contrae y se retrae en la cavidad del manto. Este reflejo es análogo a la respuesta de retraimiento observada en casi todos los animales superiores (la misma que hace que el ser humano retire la mano del contacto de un objeto caliente). *Aplysia* y otros animales presentan dos formas de aprendizaje con esos reflejos: la habituación y la sensibilización.



MODELOS DE DESCARGA de neuronas identificadas del ganglio abdominal de *Aplysia*. R2 es normalmente silencioso, R3 tiene un ritmo de oscilaciones regulares, R15 tiene un ritmo de descarga periódica regular y L10 tiene un ritmo de descarga irregular. L10 controla otras células del sistema.

La habituación consiste en un descenso en la intensidad de la respuesta conductual que se produce cuando un estímulo, en un principio nuevo, se presenta repetidamente. Cuando a un animal se le presenta un estímulo nuevo, su primera respuesta será combinación de los reflejos de orientación y de defensa. Con estimulaciones reiteradas, el animal aprende pronto a reconocer el estímulo en cuestión. Si éste no comporta recompensa o resulta inocuo, el animal restringirá, y acabará por suprimir, la respuesta. No obstante su notable simplicidad, la habituación es la más extendida de todas las formas de aprendizaje. Por medio de ella, los animales, seres humanos incluidos, aprenden a hacer caso omiso de estímulos que han perdido su novedad o significación. La habituación les permite prestar atención a los estímulos recompensadores o importantes para la supervivencia. Se cree que constituye el primer proceso de aprendizaje que aparece en los niños y suele acudirse a ella para investigar el desarrollo de procesos intelectuales tales como la atención, la percepción y la memoria.

Entre los vertebrados, un aspecto interesante de la habituación es que da ori-



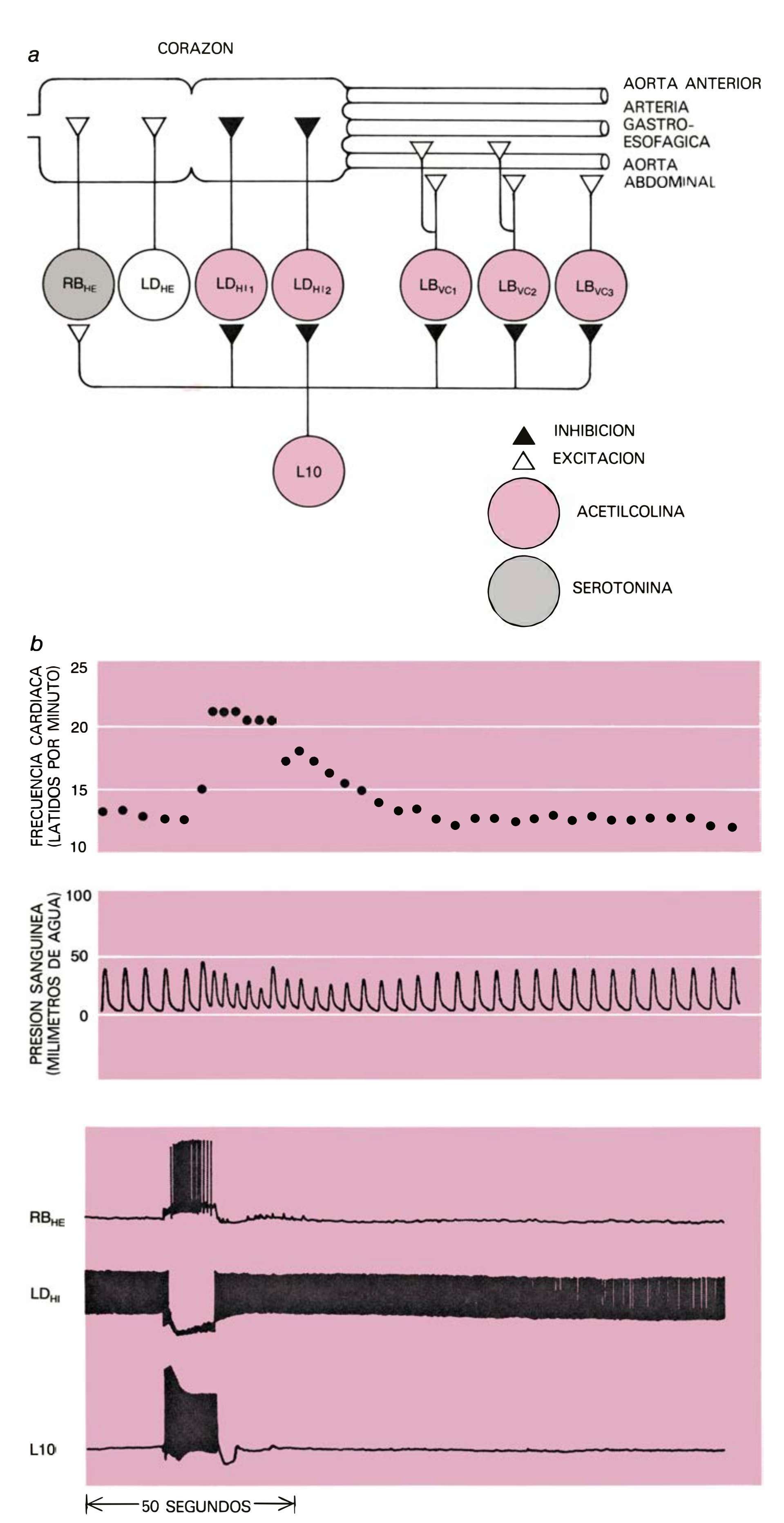
UNIFORMIDAD DE LAS CONEXIONES entre la célula L10 y algunas células contiguas. Dicha invariabilidad se averiguó (*a*) mediante un dispositivo en razón del cual se implantaron microelectrodos de dos puntas, para registrar y transmitir la corriente, en L10, que es una neurona presináptica, y tres de sus células contiguas. L10 produce excitación (*blanco*) en RB, inhibición (*negro*) en LD y tanto excitación como inhibición en L7. Los respectivos modelos de descarga se muestran en *b*. Varios trazos superpuestos (*en la parte izquierda de c*) señalan la breve y constante latencia entre un impulso en la neurona presináptica y la respuesta de dos células contiguas. Los registros superpuestos de L10 y L7 (*en la parte derecha de c*) muestran que el efecto es excitador cuando L10 descarga inicialmente (impulsos elevados y estrechos), e inhibidor si descarga repetidamente (cortos y anchos).

gen a la memoria de corto y de largo plazo, de ahí que se haya empleado para explorar la relación entre ambas. Thomas J. Carew, Harold M. Pinsker y yo mismo encontramos una relación similar en *Aplysia*. Después de una única sesión de entrenamiento, con 10-15 estímulos táctiles al sifón, se habitúa el reflejo de retraimiento. La memoria del estímulo es de corta duración; la recuperación parcial puede detectarse en el intervalo de una hora, y suele tardar un día en recuperarse casi completamente. La recuperación en este tipo de aprendizaje equivale al olvido. Sin embargo, lo mismo que en la repetición de tareas de aprendizaje más complejas, cuatro sesiones de entrenamiento repetidas de 10 estímulos cada una produce ya una habituación profunda y una memoria para el estímulo que dura semanas.

La primera cuestión que Vincent Castellucci, Kupfermann, Pinsker y el autor se plantearon fue la siguiente: ¿Dónde se localizan y cuáles son los mecanismos de la habituación a corto plazo? El circuito nervioso que controla la retracción de la branquia es bastante sencillo. Un estímulo en la piel del sifón activa las 24 neuronas sensitivas allí ubicadas; éstas establecen conexiones directas con las seis células motoras de la branquia, y las células motoras conectan directamente con el músculo. Las neuronas sensitivas también excitan varias interneuronas que son neuronas interpuestas.

Examinando el comportamiento de esas células durante el proceso de habituación, observamos que, a corto plazo, ésta implicaba un cambio en la fuerza de conexión entre las neuronas sensitivas y sus células diana centrales (las interneuronas y las neuronas motoras). Este hallazgo resultó de gran relevancia, porque ahora podíamos analizar qué pasaba durante la habituación con sólo examinar los cambios en dos células (la neurona sensitiva presináptica y la neurona motora postsináptica) y en el conjunto de conexiones entre ellas.

La fuerza de una conexión puede estudiarse registrando la acción sináptica producida en las células motoras por una única neurona sensitiva. Y podemos simular la sesión de entrenamiento de habituación de 10 a 15 estímulos a través de la estimulación de una neurona sensitiva siguiendo la secuencia temporal exacta empleada con el animal intacto. Los estímulos pueden ajustarse para que generen un único potencial de acción. La primera vez que se induce a la neurona a que descargue un potencial de acción, produce una acción sináptica muy eficaz, que se manifiesta como un potencial postsináptico excitador en la célula motora. Los potenciales de acción subsiguientes iniciados en la neurona sensitiva durante una sesión de entrenamiento dan lugar a potenciales postsinápticos excitadores progresivamente más pequeños. Esta mengua de eficacia (o depresión) de la conexión es paralela, y explica, la habituación conductual. Como ocurría en el comportamiento, la depresión sináptica resultante de una única sesión de entrenamiento persiste durante más de una hora. Después de



EL CONTROL DEL COMPORTAMIENTO ejercido por una única neurona L10 muestra su efecto en las neuronas motoras cardiovasculares de *Aplysia*. Se sabe que L10 establece conexiones sinápticas (*a*) con seis de las células (LD_{HE} que no se ha examinado todavía para esta conexión sináptica); el color de cada célula indica qué clase de transmisor químico utiliza. Puede apreciarse (*b*) que la actividad de L10 acelera la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea del animal al excitar RB_{HE} e inhibir LD_{HI}.

una segunda sesión de entrenamiento, se observa una depresión más pronunciada del potencial sináptico, y al reincidir en tales ensayos terminaremos por deprimir completamente el potencial sináptico.

¿Qué causa los cambios en la intensidad de la conexión sináptica? ¿Implican un cambio en la neurona sensitiva presináptica al reflejar un descenso en la liberación de sustancia transmisora, o bien un cambio en la célula postsináptica, al reflejar un descenso en la sensibilidad de los receptores al transmisor químico? Para contestar esos interrogantes conviene analizar los cambios en la amplitud del potencial sináptico en función de sus componentes cuánticos.

Como demostraron por primera vez José del Castillo y Bernhard Katz, de la University College de Londres, el transmisor no se libera en forma de moléculas individuales, sino como "cuantos" (paquetes multimoleculares). Cada paquete contiene aproximadamente la misma cantidad de transmisor (varios miles de moléculas). Se cree que los cuantos se almacenan en orgánulos subcelulares, denominados vesículas sinápticas, que se observan en abundancia en los pies terminales sinápticos examinados al microscopio electrónico. Puesto que el número de moléculas de transmisor por cuanto suele ser uniforme, el número de cuantos liberados en cada potencial de acción nos puede servir de índice, bastante fiable, de la cantidad total de transmisor liberado. Cada cuanto produce a su vez un diminuto potencial postsináptico excitador, de una magnitud característica, en la célula postsináptica. La magnitud señala cuán sensibles son los receptores postsinápticos a los varios miles de moléculas de transmisor que se libera en cada paquete.

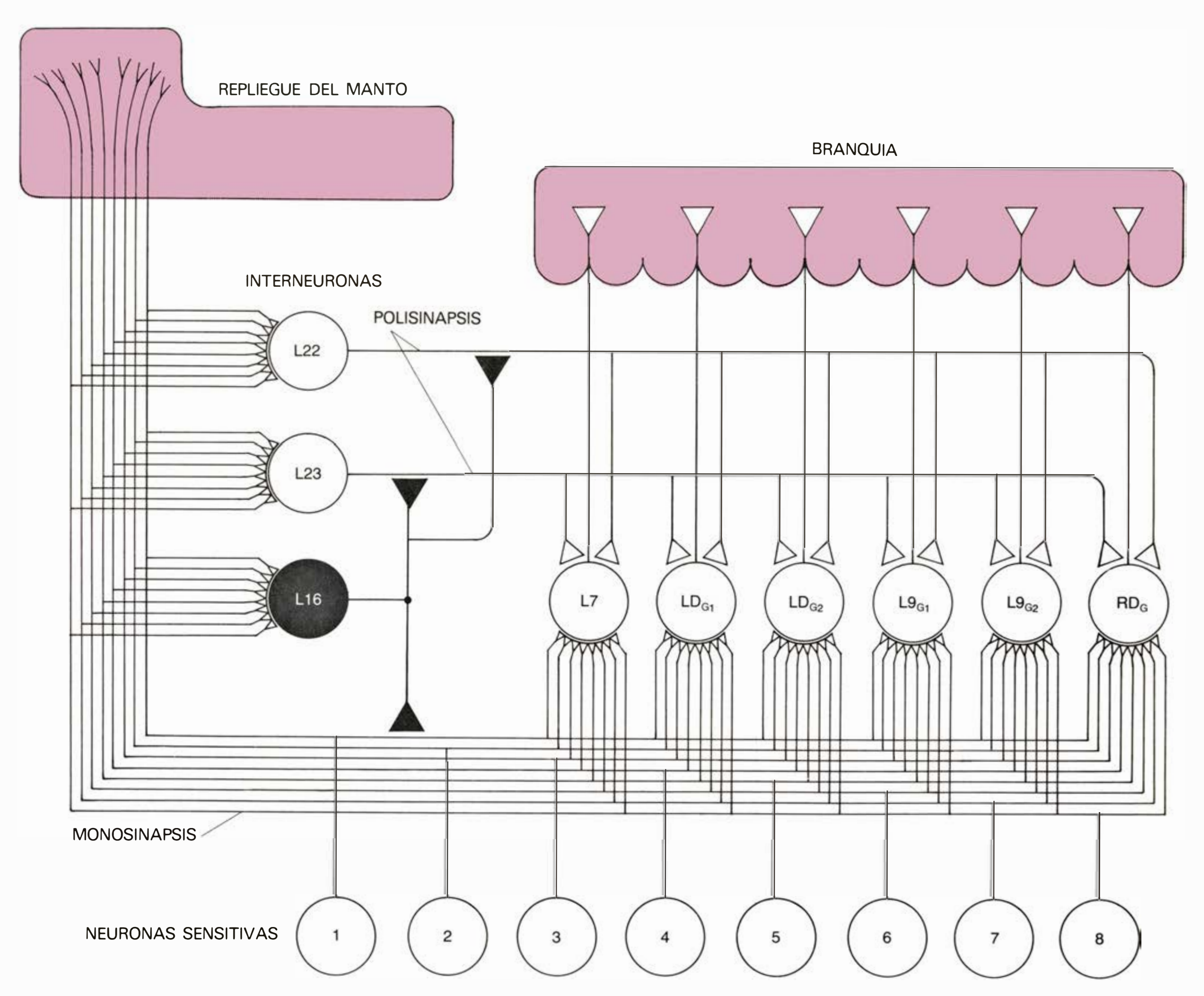
Castellucci y el autor, trabajando con *Aplysia*, descubrieron tramos que el descenso, en la amplitud del potencial de acción sináptico, con la habituación corría paralelo al descenso en el número de cuantos químicos liberados. Por contra, la magnitud del potencial postsináptico mínimo no cambió; ello ponía de manifiesto que no hubo cambio en la sensibilidad del receptor postsináptico. Los resultados muestran que el lugar de la habituación a corto plazo se sitúa en las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas y que el mecanismo de habituación consiste en un descenso progresivo en la cantidad de transmisor liberado por los pies terminales de las neuronas sensitivas en sus células diana centrales. Las investigaciones realizadas, tomando el cangrejo de río como animal de estudio, por Robert S. Zucker, de la

Universidad de California en Berkeley, y por Franklin B. Krasne, de la Universidad de California en Los Angeles, y, en el gato, por Paul B. Farel y Richard F. Thompson, de la Universidad de California en Irvine, indican que este mecanismo bien puede generalizarse.

¿A qué se debe el descenso en el número de cuantos liberado por cada potencial de acción? El número está fundamentalmente determinado por la concentración de calcio libre en la terminal presináptica. El calcio constituye una de las tres especies de iones que intervienen en la generación de cada potencial de acción en la terminal axónica. La onda ascendente de despolarización del potencial de acción se produce, fundamentalmente, por el flujo de entrada de iones de sodio en la terminal, aunque también concurre un flujo menor y retardado de iones calcio. La onda descendente de repolarización viene ocasionada, en gran parte, por un flujo de salida de iones potasio. El flujo de entrada del calcio es esencial para la liberación del transmisor. Se cree que el calcio posibilita que las vesículas sinápticas se unan a los lugares de liberación en las terminales presinápticas. Esta unión es un paso crítico previo a la liberación del transmisor por las vesículas (el proceso se denomina exocitosis). Parece verosímil, pues, que la cantidad de calcio que entra en las terminales con cada potencial de acción no es fijo, sino variable, y que la cantidad podría venir regulada por la habituación.

La mejor manera de examinar los cambios ocurridos en el flujo del calcio hasta las terminales sería que los registráramos directamente en éstas. Nosotros no lo hemos conseguido porque las terminales son muy pequeñas. Puesto que las propiedades de los canales de calcio en el cuerpo celular recuerdan a los de los pies terminales, uno de nuestros estudiantes graduados, Marc Klein, acometió el análisis del cambio en la corriente de calcio del cuerpo celular que acompaña a la depresión sináptica.

La corriente de calcio empieza lentamente durante el potencial de acción, y así, normalmente, queda solapada por la corriente de potasio. Para descubrir la corriente de calcio, expusimos el ganglio a tetraetilamonio (TEA), un agente que bloquea selectivamente parte de la corriente retrasada de potasio. Al bloquear la acción repolarizadora de la corriente de potasio, el agente aumenta notablemente la duración del potencial de acción. Esta prolongación se debe, en



CIRCUITO NERVIOSO de un reflejo de comportamiento de *Aplysia*, el reflejo de retracción de la branquia, esquematizado. En la acción refleja, el animal retrae la branquia cuando el conducto carnoso (el sifón) de la cubierta protectora (el repliegue del manto) sufre una estimulación. La piel del sifón está inervada por unas 24 neuronas sensitivas; el diagrama se ha simplificado para centrar la atención en ocho de ellas. Las neuronas sensitivas establecen monosinapsis o conexiones directas con seis neuronas motoras branquiales identificadas (ilustradas en la fila que empieza con L7) y con una célula inhibidora al menos (L16) y dos interneuronas excitadoras interpuestas (L22 y L23), que establecen sinapsis con neuronas motoras.

parte significativa, a que no existe acción antagónica de la corriente de calcio. La duración del potencial de acción prolongado por el TEA constituye un buen ensayo para cambios en la corriente de calcio.

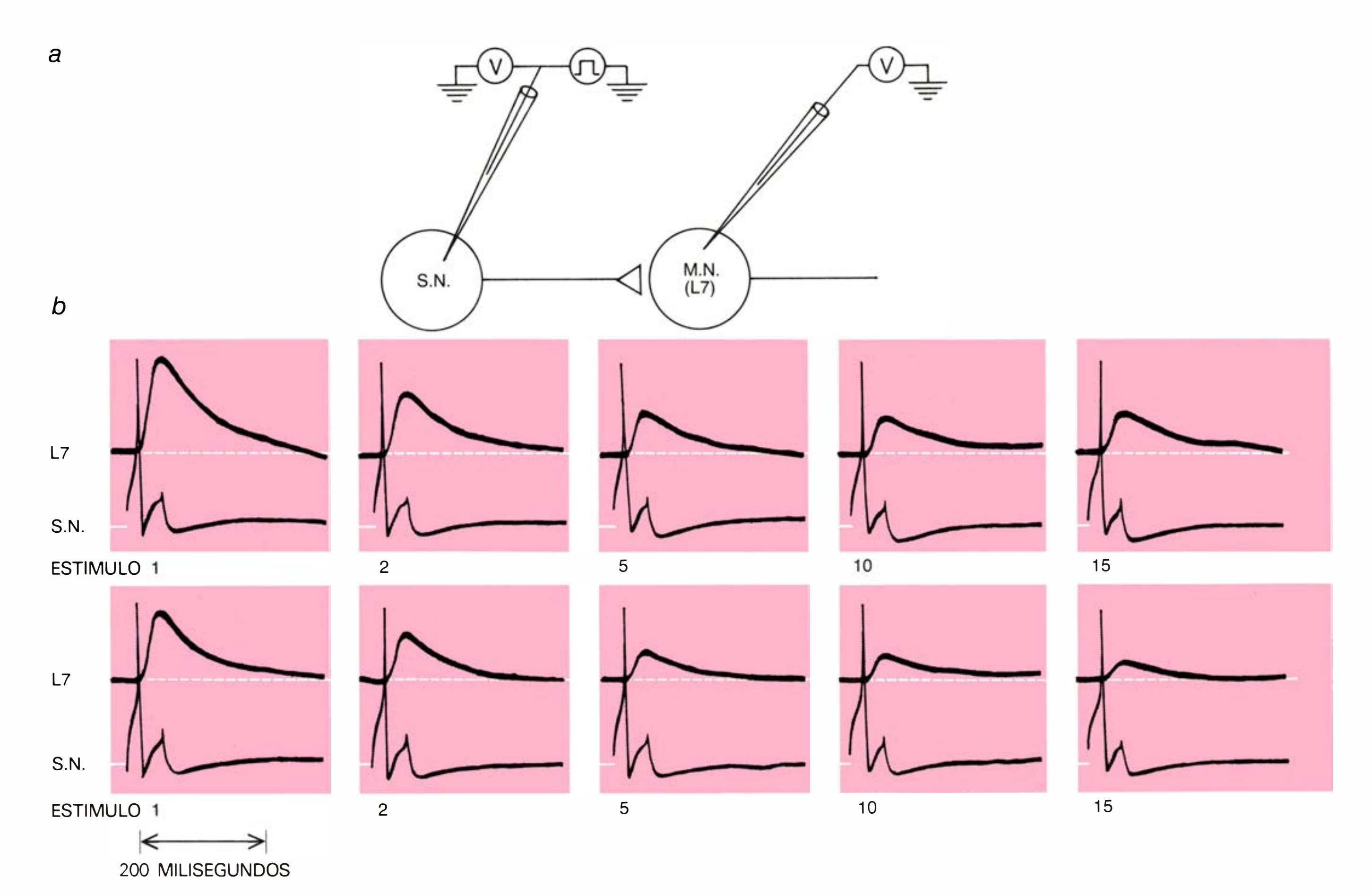
Examinamos a continuación la liberación del transmisor por los pies terminales de las neuronas sensitivas que se medía a partir de la magnitud del potencial sináptico en la célula motora, y los cambios registrados simultáneamente en la corriente de calcio, que se calculaban a partir de la duración del potencial de acción. Observamos así que la estimulación repetida de la neurona sensitiva, a una tasa en que se producía habituación, resultaba en una disminución progresiva de la duración del componente calcio del potencial de acción, que corría paralela al descenso en la liberación del transmisor. La recuperación espontánea del potencial sináptico y del comportamiento iba acompañada, a su vez, de un incremento en la corriente de calcio.

Por lo que hasta aquí sabemos sobre los mecanismos de habituación a corto plazo, este tipo de aprendizaje entraña una modulación en la intensidad de la conexión sináptica anterior al mismo. La fuerza de la conexión está determinada por la cantidad de transmisor liberado, que, a su vez, depende del grado en que un potencial de acción de la terminal presináptica puede activar la corriente de calcio. El almacenamiento de la memoria de habituación a corto plazo reside, por consiguiente, en la persistencia, durante minutos y horas, de la depresión de la corriente de calcio en la terminal presináptica.

¿Cuáles son los límites de este cambio? ¿Hasta qué punto puede cambiar la eficacia de una determinada sinapsis como resultado del aprendizaje? ¿Por cuánto tiempo pueden persistir tales cambios? Me he referido antes a cómo las sesiones de entrenamiento repetidas deprimen por completo las conexiones sinápticas entre células sensitivas y motoras. ¿Puede mantenerse esa condición? ¿Puede la habituación a largo plazo provocar una inactivación completa y prolongada de una sinapsis que antes era funcional?

Esas cuestiones han sido objeto de arduo debate entre los estudiosos del aprendizaje e inciden en las relaciones de las memorias de corto y largo plazo. Se acepta comúnmente que las dos clases de memoria entrañan diferentes procesos mnemónicos. Pero esa suposición se fundamenta en pruebas más bien indirectas.

Castellucci, Carew y el autor se propusieron examinar la hipótesis directamente, comparando la eficacia de las conexiones establecidas entre una población de neuronas sensitivas y una célula motora conocida de la branquia, la L7; acometimos el experimento en cuatro grupos de *Aplysia*: animales no entrenados que sirvieron como controles, y grupos examinados respectivamente un día, una semana y tres semanas después de entrenamiento de habituación a largo plazo. Descubrimos que, en los animales control, cerca de un 90 por ciento de las neuronas sensitivas establecían conexiones extremadamente eficaces con L7, mientras que en los animales examinados un día y una semana después de la habituación a largo plazo la cifra fue del 30 por ciento. Incluso en el grupo de tres semanas sólo un 60 por ciento de las células estableció conexiones detectables con L7. Había pues, allí, conexiones sinápticas que antes eran efectivas y que se volvieron inactivas y permanecieron de esta forma durante



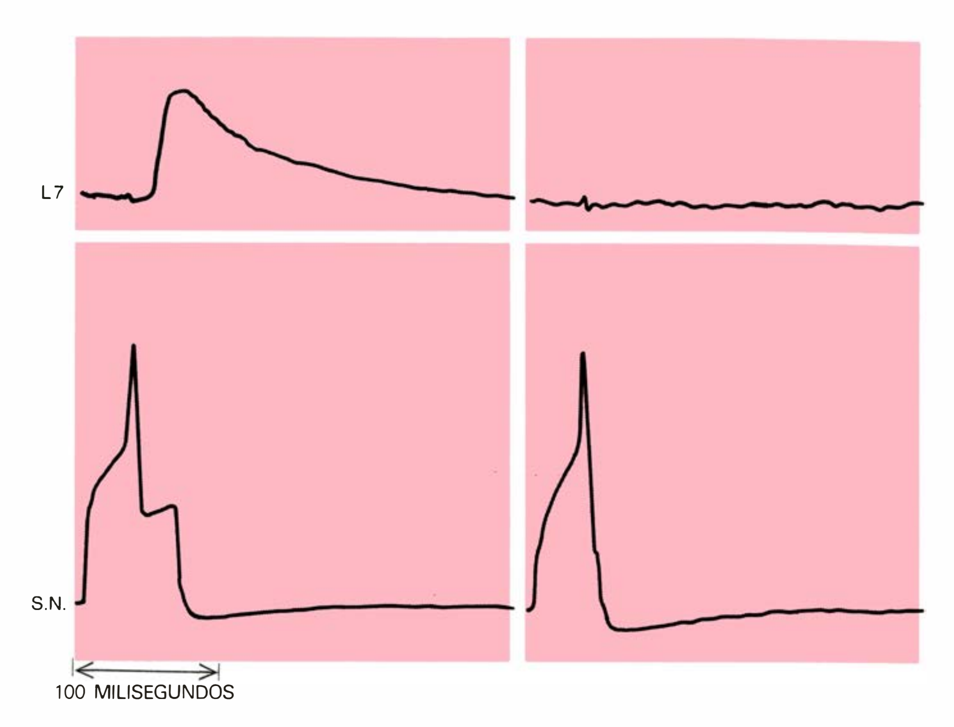
PROCESO DE HABITUACION: la respuesta de un animal a un estímulo disminuye progresivamente si el estímulo no es de importancia. Constituye una forma elemental de aprendizaje y memoria, que puede detectarse a nivel de una neurona motora. Una neurona sensitiva de *Aplysia* que establece sinapsis con la neurona motora L7 ha sido preparada (*a*) para que la neurona sensitiva pueda ser estimulada cada 10 segundos. Registros seleccionados de dos sesiones de entrenamiento de 15 estímulos, con un intervalo de 15 minutos, muestran que la respuesta de L7 mengua y desaparece.

más de una semana como resultado de un simple experimento de aprendizaje.

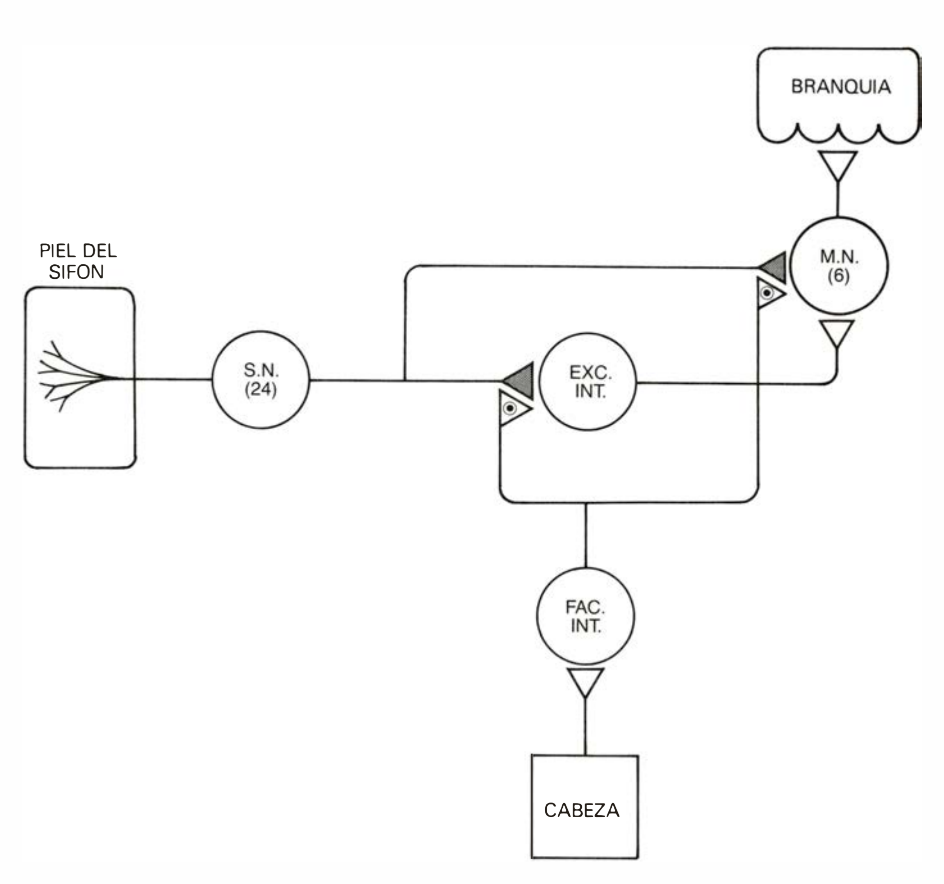
Así pues, la habituación a corto plazo implica un descenso pasajero en la eficacia sináptica, en tanto que la habituación a largo plazo produce un cambio más prolongado y profundo, desencadenando una disrupción funcional de la mayoría de las conexiones eficaces anteriores. Los datos resultan triplemente interesantes: (1) proporcionan una prueba directa de que un caso específico de memoria a largo plazo pueden ser explicado por un cambio a largo plazo en la eficacia sináptica; (2) muestran que, en oposición a lo que cabría esperar, se necesita escaso entrenamiento para producir un cambio profundo en la transmisión sináptica de las sinapsis implicadas de un modo destacado en el aprendizaje, y (3) establecen que las habituaciones a corto y largo plazo puede compartir un lugar neuronal común, a saber, las sinapsis que las neuronas sensitivas establecen con las neuronas motoras. Las habituaciones a corto y largo plazo también entrañan aspectos del mismo mecanismo celular: una depresión de la transmisión excitadora. Queda por determinar si la depresión sináptica a largo plazo es presináptica y si supone una inactivación de la corriente de calcio. De ocurrir tal cosa, confirmaría, a un nivel más fundamental, la idea de que las memorias de corto y largo plazo implican una única vía de memoria.

La sensibilización es una forma de aprendizaje ligeramente más compleja, que podemos apreciar también en el reflejo de la retracción de la branquia. Se define como el reforzamiento prolongado de la respuesta preexistente de un animal a un estímulo como resultado de la presentación de un segundo estímulo que es nocivo. Mientras la habituación requiere que un animal aprenda a hacer caso omiso de un estímulo porque sus consecuencias son triviales, la sensibilización requiere que el animal aprenda a prestar atención al estímulo porque éste va acompañado de consecuencias dolorosas o peligrosas en potencia. Cuando presentamos a *Aplysia* un estímulo dañino en la cabeza, la respuesta refleja de retraimiento de la branquia que el caracol muestra ante un estímulo repetido en el sifón se refuerza notablemente. Al igual que la habituación, la sensibilidad puede durar desde minutos a días y semanas, según la intensidad del entrenamiento. Aquí nos ocuparemos sólo de la forma de corto plazo.

Castellucci y el autor descubrieron que la sensibilización entrañaba una alteración de la transmisión sináptica allí donde residía la habituación, a saber: en



HABITUACION A LARGO PLAZO, puesta de relieve en la comparación de las conexiones sinápticas entre una neurona sensitiva y la neurona motora L7, en *Aplysia* (*izquierda*) sin entrenamiento, y que sirve de control, y en *Aplysia* que ha recibido entrenamiento de habituación a largo plazo (*derecha*). En los animales control, al impulso de la neurona sensitiva sucede una gran respuesta sináptica excitadora de la neurona motora. En los animales entrenados la conexión sináptica resulta casi imperceptible.



SENSIBILIZACION: forma de aprendizaje y memoria en la que la respuesta al estímulo se refuerza ante la presencia de otro estímulo más nocivo. Aquí el reflejo de retracción de la branquia de *Aplysia* se intensifica a causa de un estímulo nocivo en la cabeza. Este estímulo activa neuronas que excitan las interneuronas facilitadoras, las cuales acaban en los pies terminales sinápticos de neuronas sensitivas. Estas neuronas son plásticas, es decir, capaces de cambiar la eficacia de sus sinapsis. El transmisor de las interneuronas facilitadoras es la serotonina (*puntos rodeados de un círculo*); el transmisor regula la liberación del transmisor de la neurona sensitiva a las interneuronas excitadoras y neuronas motoras.

las sinapsis que las neuronas sensitivas establecían con sus células diana centrales. Nuestras investigaciones fisiológicas con las morfológicas subsiguientes realizadas por Craig Bailey, Mary C. Chen y Robert Hawkins, indican que las neuronas que regulan la sensibilización finalizan en las proximidades de las terminales sinápticas de las neuronas sensitivas y aumentan la liberación de transmisor al elevar el número de cuantos liberados por cada potencial de acción en las neuronas sensitivas. De ahí que el proceso se designe como facilitación presináptica. Su interés radica en que muestra (como ya lo ilustraban, en otra observación anterior de inhibición presináptica en un sistema diferente, Joseph Dudel y Stephen Kuffler, de la Facultad de Medicina de Harvard) que las neuronas poseen receptores de transmisores en dos lugares totalmente distintos. Los receptores del cuerpo celular y de las dendritas determinan si una célula debe desencadenar un potencial de acción, y los receptores de las terminales sinápticas determinan cuánto transmisor hay que liberar en cada potencial de acción.

El mismo lugar –las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas– puede regularse, por tanto, de manera opuesta por formas de aprendizaje antagónicas. A raíz de una actividad intrínseca que ocurre en el interior de la neurona durante la habituación el lugar puede deprimirse, y puede excitarse (facilitarse) mediante la sensibilización a resultas de la actividad de otras neuronas que establecen sinapsis en los pies terminales.

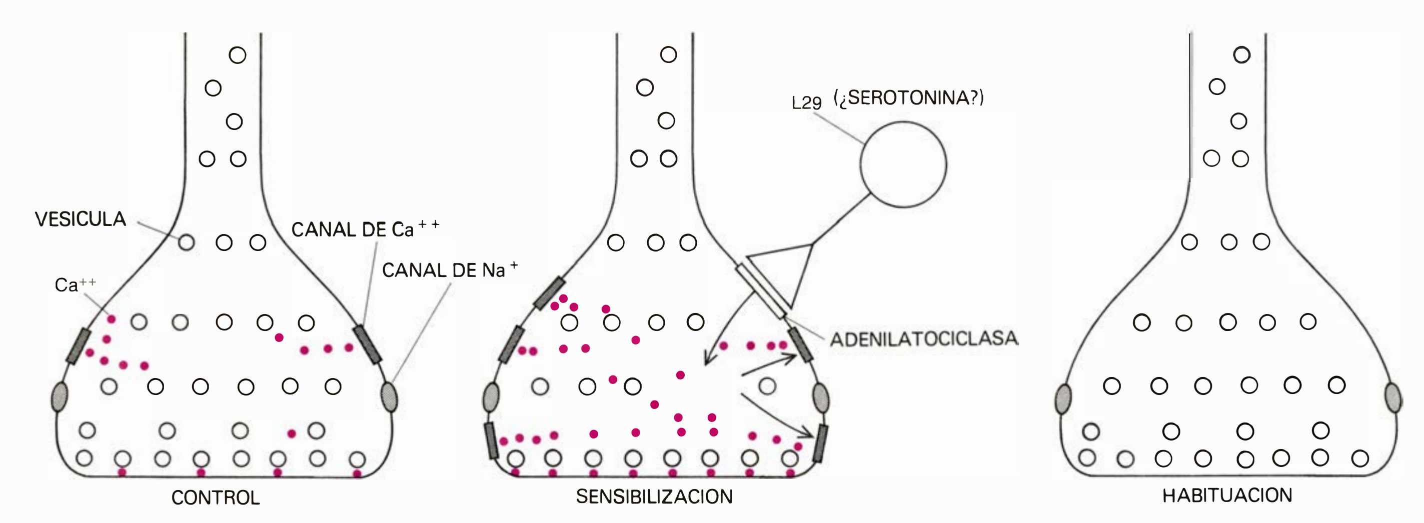
Estas observaciones a nivel monocelular apuntalan otra a nivel de comportamiento, a saber: la habituación y la sensibilización son formas de aprendizaje independientes y opuestas.

Este último descubrimiento plantea una nueva cuestión que no carece de interés. En efecto, la sensibilización alcanza a aumentar la respuesta de un reflejo normal; pero, ¿puede contrarrestar la depresión profunda de un reflejo producido por la habituación a largo plazo? Y si puede, ¿restablece completamente las conexiones sinápticas cuya inactivación se debe a la habituación a largo plazo? Carew, Castellucci y el autor afrontaron la solución del problema. Observaron que la sensibilización invertía el comportamiento deprimido. Además, las sinapsis cuya función había quedado bloqueada (y que habrían permanecido así durante semanas) se restablecieron en el intervalo de una hora merced a un estímulo sensibilizador en la cabeza.

Así pues, hay en el cerebro rutas sinápticas que están determinadas por procesos de desarrollo, pero que, contando con su predisposición al aprendizaje, puede inactivarse y reactivarse en su función a través de la experiencia. En estas sinapsis modificables se necesitan muchos entrenamientos o experiencias para producir cambios profundos. Si esa observación pudiera aplicarse al cerebro humano, ello implicaría que hasta en las experiencias sociales más vulgares, piénsese en un coloquio normal, la acción de la maquinaria nerviosa de nuestro cerebro puede comportar un efecto directo y quizá de larga duración en las conexiones sinápticas modificables del cerebro de nuestro interlocutor.

Desde un enfoque experimental, la sensibilización a corto plazo resulta muy atractiva por su verosímil compatibilidad con los análisis bioquímicos. En una primera fase Hawkins, Castellucci y el autor identificaron que células específicas del ganglio abdominal de *Aplysia* producían la facilitación presináptica. Inyectamos una sustancia marcadora electrónicamente densa para cebar la célula e identificar sus terminales sinápticas; ello nos permitió descubrir que los pies terminales albergaban vesículas que se parecían a las halladas en *Aplysia* por Ludmiela Shkolnik y James H. Schwartz en una neurona cuyo transmisor, la serotonina, se había determinado antes. Concordes con la posible naturaleza serotonérgica de esa célula, Marcello Brunelli, Castellucci, Tom Tomosky-Sykes y el autor observaron que la serotonina aumentaba la conexión monosináptica entre la neurona sensitiva y la célula motora L7, mientras que otros transmisores no lo hacían.

Descubrimos luego una interesante relación entre la serotonina y el mensajero intracelular, el adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico). Desde el trabajo clásico de Earl W. Sutherland, Jr., y sus colegas, de la Universidad de Vanderbilt, se sabía que la mayoría de las hormonas peptídicas no penetraban en la célula diana, sino que actuaban en un receptor de la superficie de la célula para activar un enzima denominado adenilatociclasa que cataliza la conversión en la célula de adenosín trifosfato (ATP) en AMP cíclico; éste actúa entonces como un "segundo mensajero" (la hormona es el primer mensajero) en diferentes puntos del interior celular para



SENSIBILIZACION Y HABITUACION A CORTO PLAZO, a nivel de una única neurona sensitiva. Se parte de lo que ocurre en una situación control (*izquierda*), cuando la célula descarga antes de producirse la sensibilización o la habituación. Un impulso nervioso en la membrana terminal de la neurona abre numerosos canales para los iones calcio (Ca^{++}), en paralelo con los canales de sodio (Na^{+}). La sensibilización se produce por el grupo de células L29 (quizá más), a quienes se atribuye la liberación del transmisor serotonina. Este actúa en la adenilatociclasa, enzima que cataliza la síntesis del adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico) en los pies terminales de las neuronas. El AMP cíclico aumenta el flujo de entrada de los iones calcio, por establecer, quizá, más canales de calcio disponibles. El calcio causa una unión más estrecha de las vesículas que transportan transmisor con los lugares de liberación, aumentando así la probabilidad de que la neurona libere transmisor. En el proceso de habituación, impulsos repetidos en las terminales podrían disminuir el número de canales de calcio abiertos, deprimiendo así el flujo de calcio e inactivando las sinapsis.

iniciar una serie de cambios apropiados en la función.

Howard Cedar, Schwartz y el autor hallaron que, al operar una estimulación fuerte y prolongada en la vía que desde la cabeza regula la sensibilización en *Aplysia*, se originaba un incremento modulado sinápticamente en el AMP cíclico de todo el ganglio. Cedar y Schwartz e Irwin Levitan y Samuel Barondes encontraron también que podían generar un prolongado incremento en el AMP cíclico si incubaban el ganglio con serotonina. Para estudiar la relación entre la serotonina y el AMP cíclico, Brunelli, Castellucci y el autor inyectaron AMP cíclico intracelularmente en el cuerpo celular de una neurona sensitiva; descubrimos que producía también facilitación presináptica, mientras que la inyección de 5'-AMP (el producto resultante de la degradación del AMP cíclico) o la del otro segundo mensajero, el GMP cíclico, no la producía.

Puesto que la habituación comportaba un descenso en la corriente de calcio, parecía razonable pensar que el AMP-cíclico podía ejercer su acción de facilitación incrementando dicho flujo iónico. Como antes expuse, la corriente de calcio suele quedar solapada por la corriente de potasio. Klein y yo examinamos los potenciales de acción en las neuronas sensitivas con la corriente de potasio reducida por el TEA. Si estimulábamos la vía, desde la cabeza, que regulaba la sensibilización, o bien una simple neurona facilitadora, aumentaba el flujo de calcio, como quedaba de manifiesto por el incremento de la duración del potencial de acción con TEA, aumento que persistió durante 15 minutos o más. El incremento de la corriente de calcio anduvo paralelo al aumento de la liberación de transmisor; y ambos cambios sinápticos, fueron, a su vez, paralelos al incremento de la respuesta refleja al estímulo de sensibilización.

El aumento del flujo de calcio, tal como se aprecia en la prolongación de este componente iónico del potencial de acción tras estimular la vía de sensibilización, podría producirse por aplicación extracelular de serotonina o de las otras dos sustancias que incrementan el nivel intracelular de AMP cíclico (mediante la inhibición de la fosfodiesterasa, el enzima que degrada el AMP cíclico). Comprobamos efectos similares después de la inyección intracelular de AMP cíclico, pero no de 5'-AMP.

Sobre esta base experimental, Klein y el autor propusieron que la estimulación de las neuronas facilitadoras de las vías de sensibilización resultaba en la liberación de serotonina, que activa un enzima sensible a la serotonina (adenilato ciclasa) en la membrana del pie terminal de la neurona sensitiva. El incremento correspondiente de AMP cíclico en el pie terminal conlleva una mayor activación del flujo de calcio, ya sea directamente por activación del canal de calcio o indirectamente por un descenso en la corriente de potasio opuesta. Con cada potencial de acción, el flujo de entrada de calcio se agranda y se libera más transmisor.

La disponibilidad de grandes células cuyas propiedades e interconexiones electrónicas pudieran ser exhaustivamente estudiadas constituyó uno de los principales motivos de que dirigiéramos nuestra atención inicial hacia el caracol *Aplysia* para estudiar el comportamiento. El tamaño de estas células puede tomarse ahora como un espléndido dato a favor de que se exploren los mecanismos bioquímicos y subcelulares involucrados en el aprendizaje y los posibles cambios registrados en la estructura de la membrana. Así habrá que observar con mayor precisión cómo el incremento de concentración de AMP cíclico, durante la sensibilización, se halla relacionado con la activación de la corriente de calcio, pues esa concatenación podría significar el primer peldaño en la comprensión molecular de esa sencilla forma de aprendizaje a corto plazo.

Numerosos mecanismos nos vienen a la mente. Hoy se cree que los canales por donde los iones atraviesan las membranas nerviosas consisten en moléculas de proteína. Una posibilidad obvia será, por consiguiente, que el AMP cíclico active una o más kinasas proteínicas, enzimas que Paul Greengard, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, ha sugerido que podrían proporcionar un mecanismo molecular común para la regulación de las diferentes acciones del AMP cíclico en el interior celular. Las kinasas proteínicas son enzimas que fosforilan proteínas, es decir, que engarzan un grupo fosfato en una cadena lateral de los aminoácidos serina o treonina englobados en la molécula proteica; de este modo cambian la carga y configuración de las proteínas y alteran su función, al activar unas e inactivar a otras. La fosforilación podría mostrarse un mecanismo eficaz para la regulación de la memoria. La sensibilización podría funcionar, por ejemplo, cuando la proteína que canaliza el calcio se activase (o se inactivase la proteína del opuesto canal de potasio) al fosforilarla una kinasa proteínica, dependiente del AMP cíclico.

La sensibilización mantiene una interesante posición en la jerarquía del aprendizaje. Suele presentarse como la forma precursora del condicionamiento clásico. Tanto en la sensibilización como en el condicionamiento clásico, la respuesta refleja ante un estímulo se refuerza como resultado de la activación de otra vía. La sensibilización difiere del condicionamiento en que no es asociativa; el estímulo sensibilizador se muestra eficaz al reforzar la respuesta refleja, esté o no aparejado en tiempo con el estímulo reflejo. En moluscos, Alan Gelperin, de la Universidad de Princeton, George Mpitsos y Stephen Collins, de la Case Western Reserve University, y Terry Crow y Daniel L. Alkon, de los National Institutes of Health, acaban de dar cuenta de varios tipos de aprendizaje asociativo. Recientemente, Terry Walters, Carew y el autor han obtenido pruebas de un condicionamiento asociativo en *Aplysia*. Pronto estaremos, pues, en condiciones de analizar exactamente cómo los mecanismos de sensibilización se relacionan con los del aprendizaje asociativo.

La investigación puede emprender ahora otra línea: el examen de la relación entre el desarrollo inicial del circuito nervioso en el embrión y su posterior modificación por el aprendizaje. Desarrollo y aprendizaje implican cambios funcionales en el sistema nervioso: cambios en la eficacia de las sinapsis y otras propiedades de las neuronas ¿Cómo se relacionan tales cambios? ¿Se fundan los mecanismos de aprendizaje en los mecanismos de plasticidad del desarrollo? ¿Surgen más tarde nuevos procesos completamente especializados de aprendizaje?

Cualesquiera que sean las respuestas que se den a cuestiones tan intrigantes, habrá que agradecer al estudio de animales invertebrados que ahora podamos precisar y observar a nivel celular, y quizás andando el tiempo a nivel molecular, simples aspectos de la memoria y el aprendizaje. Algo sorprendente y esperanzador al mismo tiempo. Aunque ciertas actividades mentales superiores son características de cerebros complejos de animales superiores, ya nadie duda de que pueden encontrarse aspectos básicos de los llamados procesos mentales en la actividad de sólo unas pocas neuronas. La filosofía y la técnica observarán con sumo interés hasta qué punto las formas complejas de actividad mental pueden explicarse como simples componentes y mecanismos. En el grado en que tales explicaciones reduccionistas sean viables, importará determinar cómo las unidades de este alfabeto elemental de actividad mental se combinan para producir el lenguaje de otros procesos mentales mucho más complejos.

Ciencia y sociedad

Sensores remotos

Los bioquímicos que estudian los intrincados caminos de las reacciones catalizadas por enzimas en las células vivas han caracterizado desde hace tiempo estas reacciones, una a una, marcando sustratos con átomos radiactivos, aislando los metabolitos marcados y analizándolos químicamente. Aunque a esa laboriosa metodología debemos el conocimiento de las reacciones básicas que constituyen las distintas vías metabólicas, apenas ha profundizado en la forma en que dichas vías se hallan integradas y ordenadas en la consecución de un sistema coherente. En la actualidad, gracias a los progresos de la poderosa técnica de la espectroscopía de resonancia nuclear magnética (NMR, del inglés "nuclear-magnetic-resonance"), ha resultado posible seguir varias reacciones metabólicas simultáneamente en células vivas e intactas. Sheila M. Cohen, Robert G. Shulman y sus colaboradores, de los laboratorios Bell, han descrito recientemente la aplicación de la espectroscopía NMR a los estudios de metabolismo intermediario.

La técnica de la espectroscopía NMR se ha afianzado a raíz de un descubrimiento fundamental en física nuclear realizado hace más de 30 años: las propiedades magnéticas de las partículas nucleares. Al igual que la Tierra, los protones y los neutrones constituyentes del núcleo atómico giran alrededor de sus ejes respectivos. Como el protón y el neutrón están formados por partículas cargadas (quarks), su espín (o giro) genera un momento magnético. En algunos núcleos los protones y los neutrones están emparejados, y así sus momentos magnéticos se anulan; en unos dos tercios de las especies nucleares no radiactivas se encuentra, empero, un protón o un neutrón (al menos) desemparejado y, en consecuencia, el núcleo tiene un momento magnético global neto. Entre estas especies atómicas cabe incluir el hidrógeno ordinario (un protón), el carbono 13 (seis protones y siete neutrones) y el fósforo 31 (15 protones y 16 neutrones).

En el espectrómetro NMR se coloca el núcleo atómico con espín en un campo magnético intenso; ello provoca su alineamiento con el campo como si se tratase de un minúsculo imán. A continuación, se proporciona al núcleo la energía suficiente para que salte a otro estado de mayor energía, donde sus polos norte y sur estén invertidos. Esto se logra exponiendo el núcleo a un haz de radiación electromagnética cuya frecuencia (contenido energético) sea precisamente equivalente a la diferencia entre la orientación de baja energía del núcleo y la de alta energía. Cuando el núcleo con espín salta al estado de mayor energía absorbe parte de la radiación electromagnética, que el espectrómetro registra como un pico agudo.

Si el átomo forma parte de una molécula, la situación es más complicada: el campo magnético externo altera los movimientos de los electrones que rodean el núcleo atómico e induce un débil campo magnético opuesto al campo externo. Este efecto de apantallamiento motiva que el núcleo de hidrógeno resuene a frecuencias ligeramente distintas en las diferentes partes de una molécula. Por ejemplo, el espectro de NMR de una simple molécula de etanol (CH_3CH_2OH) consta de tres picos de resonancia distintos, que representan los tres grupos químicos de la molécula: CH_3, CH_2 y OH.

El espectro de NMR de una molécula orgánica suministra, por tanto, gran información sobre su estructura química, una característica que hace a la NMR inestimable para los especialistas en química orgánica. Recientemente, se han construido espectrómetros de NMR con imanes superconductores capaces de generar un campo magnético aplicado de más de 100 kilogauss, que permiten aumentar la resolución, sensibilidad y proporción entre ruido y señal de la espectroscopía de NMR hasta un nivel en que cabe su uso en investigaciones bioquímicas. Pero los bioquímicos suelen mostrarse más interesados por las reacciones que involucran iones carbono y fosfato; de ahí que empleen, como trazadores, carbono 13 y fósforo 31, en vez de hidrógeno.

En una serie de experimentos, los investigadores de los Laboratorios Bell sacaron a luz el proceso de glucolisis (metabolismo de la glucosa) en la bacteria *Escherichia coli*, con la ayuda de glucosa que incorporaba carbono 13 en un punto de la molécula. El resto de los átomos de carbono pertenecían al isótopo común (carbono 12), que no presenta resonancia magnética. Se añadió la solución marcada a una suspensión densa de células de *E. coli* (alrededor de un billón de células por centímetro cúbico) en el espectrómetro de NMR, y se registró el espectro celular a intervalos de un minuto. El espectrómetro sólo detectaba el carbono 13; podíamos seguir el camino del carbono marcado a través de las vías metabólicas de las células contrastando con el fondo invisible de miles de reacciones bioquímicas simultáneas que involucraban el carbono 12.

En otra serie de experimentos, los investigadores de los laboratorios Bell compararon los picos de NMR, obtenidos a partir de células de hígado de rata aislados, con los perfiles de los componentes conocidos y lograron identificar varios productos intermedios y finales de la reacción. Se hallaban controlando la conversión de glicerol a glucosa cuando detectaron la presencia de lactato; ello indicaba que algunos de los productos recién formados se habían descompuesto cediendo energía química. Si añadían amoniaco a las células, el carbono marcado aparecía en los aminoácidos alanina, aspartato y glutamato, y descubría la activación de vías adicionales basadas en el metabolismo de la glucosa. Podían explorarse cuantitativamente, así, las complejas interrelaciones entre las distintas vías metabólicas a través de la espectroscopía de NMR.

Una de las aplicaciones más interesantes de la NMR en bioquímica ha sido la medición del *p*H (la concentración de protones, o hidrogeniones, libres) en el interior celular. Y podemos obtener ese valor detectando la resonancia magnética de los grupos fosfato en la célula; estas moléculas ganan y pierden protones con facilidad y alcanzan un estado de equilibrio que está íntimamente ligado con el *p*H del fluido circundante. En tal sistema, el grupo de los Laboratorios Bell trató de comprobar la conocida hipótesis "quimiosmótica", según la cual la oxidación biológica genera un gradiente de protones a través de la membrana de las mitocondrias, los orgánulos que fabrican ATP, el combustible universal de la célula. El gradiente proporciona a su vez la energía libre para la formación de ATP. Aunque hay importantes pruebas indirectas sobre la existencia de dicho gradiente, no se había observado nunca directamente en células respiratorias.

Los investigadores de los Bell colocaron células de hígado en un amortiguador libre de fosfato y añadieron glucosa sin marcar y fosfato enriquecido en fósforo 31. En el espectro de NMR para las células respiratorias, el pico de resonan-

cia para el fosfato intracelular presentó dos componentes, lo que evidenciaba la existencia de un gradiente de *p*H. Al objeto de demostrar la presencia del gradiente entre la mitocondria y el citoplasma circundante, incorporaron el fármaco valinomicina, entre cuyos efectos se cuenta el de incrementar el ritmo de respiración celular y establecer un equilibrio en la concentración de iones potasio a ambos lados de la membrana mitocondrial. Era de esperar, pues, que el fármaco acelerase el flujo de protones procedentes de la mitocondria y el citoplasma. La valinomicina originó que la resonancia del fosfato se desdoblase en dos picos separados. Recíprocamente, el fármaco FCCP, que inhibía el transporte activo de protones a través de la membrana mitocondrial, motivó que estos dos picos se colapsasen en uno. Tales descubrimientos prestaron un valioso apoyo a la hipótesis quimiosmótica y demostraron que la NMR podía trabajar en ambientes celulares inaccesibles para cualquier otra técnica.

La espectroscopía de NMR tiene, a pesar de todo, varias limitaciones. Sólo puede emplearse para estudiar compuestos presentes en concentraciones mayores que una parte por millón y únicamente opera con moléculas que se mueven con libertad en una solución o en el interior fluido de las células vivas. No pueden obtenerse señales de NMR limpias a partir de moléculas que estén inmersas en membranas celulares o cuyo peso molecular supere escasos millares de dalton (como el ADN). No obstante esas restricciones, existe un amplio campo de preparaciones biológicas indicadas para una investigación de las mismas con espectroscopía de NMR: células bacterianas, células animales, orgánulos celulares aislados y hasta órganos enteros aislados, como el corazón y el hígado. La creciente depuración de la técnica mejorará su capacidad inigualable para sacar a luz los procesos internos del tejido vivo.

Realidad de los quarks

En 1963, cuando Murray GellMann propuso el modelo quark para las partículas subnucleares escribió: "me divierte especular sobre cómo se comportarían los quarks si fuesen partículas físicas... en vez de entes puramente matemáticos". A pesar de ese juicio negativo, muchos físicos acariciaron la idea de una existencia material para los quarks, opinión que hoy prevalece. Pero la ruda verdad es que las oportunidades para medir de una forma directa sus propiedades han sido realmente escasas.

El modelo quark describe la estructura interna del protón, el neutrón, el pion y un gran número de partículas afines a ellas, que se conocen con el nombre genérico de hadrones. Se supone que cada partícula de éstas está compuesta por tres quarks, o por un quark y un antiquark. Por ejemplo, el protón está constituido por dos quarks u y un quark d; el pion cargado negativamente consta de un quark d y un antiquark $\bar{u}$. Cada quark tiene asignada una carga eléctrica de $-1/3$ o de $+2/3$ (en unidades de la carga del protón); los antiquarks presentan las cargas opuestas. La carga eléctrica de cualquier hadrón puede obtenerse sin más que sumar las cargas de los quarks constituyentes; otras propiedades de los hadrones pueden recibir un tratamiento similar.

La gran fuerza del modelo quark es su visión de conjunto. Cuando se introdujo, cada uno de los hadrones conocidos podía explicarse como una combinación permitida de quarks. Y lo que es igualmente importante, cada combinación permitida de quarks correspondía a una partícula conocida; la única excepción era un hadrón, el omega-menos, cuya búsqueda estaba "decretada" y que se encontró meses después. Una elaboración del modelo, que postulaba una nueva propiedad de la materia conocida con el nombre de encanto, predijo la existencia de toda una familia de nuevos hadrones. El primero de ellos, llamado psi o J, fue descubierto en 1974, y desde entonces se han observado alrededor de una docena de partículas encantadas, encajando todas ellas en los huecos asignados por el modelo quark. El primer miembro de otra nueva familia de hadrones, la partícula hypsilón, se descubrió hace dos años. Ha encontrado su lugar mediante otra extensión del modelo.

Con una correspondencia tan precisa entre la teoría y la observación, sería una coincidencia extraordinaria que los quarks fueran meramente un sistema de contabilidad, útil para seguir la pista de las propiedades de los hadrones pero sin realidad física. Y a pesar de todo, continuamos sin poder dar cuenta de ninguna observación confirmada de quarks aislados. En un mundo donde todas las cargas son múltiplos enteros de la carga del protón, un quark libre debería ser fácil de detectar. Un grupo de físicos experimentales encabezado por William M. Fairbank, de la Universidad de Stanford, ha comunicado el hallazgo de cargas fraccionales con una magnitud de

aproximadamente 1/3 en ciertas esferas pequeñas y superconductoras de un metal denominado niobio, pero otros investigadores no han sido capaces de reproducir estos resultados. Y eso, al par que los físicos teóricos han sugerido que los quarks podrían estar confinados permanentemente en el interior de los hadrones en una forma tal que nunca podrá aislarse un único quark. Las investigaciones sobre las propiedades de los quarks se han dirigido a estudiarlos *in situ.*

A finales de la década de 1960, era ya manifiesto que los hadrones tenían una estructura interna; no eran bolitas de materia uniformes y sin rasgos distintivos. Los experimentos en los que un electrón penetraba en el interior de un protón y luego se difundía con un gran ángulo respecto a su trayectoria original sugirieron la presencia de objetos mucho más pequeños y duros que el mismo protón. Estos descubrimientos se han confirmado mediante experimentos similares en los que los protones eran bombardeados por neutrinos de alta energía. Sin embargo, hasta hace poco no se dispuso de pruebas directas de que los constituyentes observados tuvieran las propiedades de los quarks.

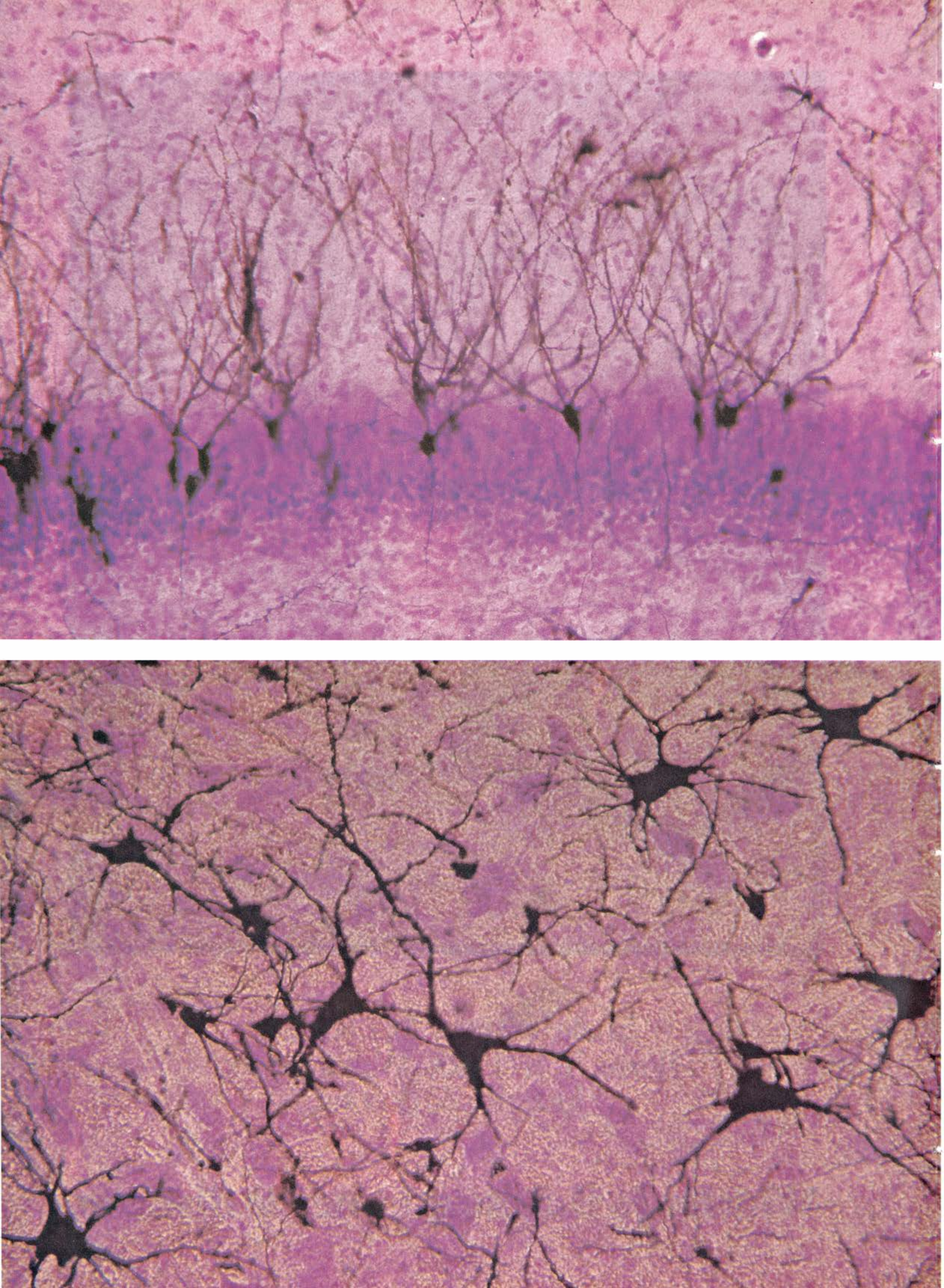
Una serie de experimentos realizados en el Fermi National Accelerator Laboratory (Fermilab), cerca de Chicago, lograron ese triunfo. Los experimentos fueron realizados por un grupo de once investigadores de la Universidad de Chicago, la Universidad de Illinois, en Urbana, y la Universidad de Princeton. Los físicos comunicaron sus descubrimientos en tres artículos publicados en *Physical Review Letters.*

Los experimentos se referían a los impactos de un pion de alta energía sobre un protón o un neutrón; entre los productos del choque aparecía un par muónico, es decir, un muón eléctricamente positivo y otro negativo. Los muones no son hadrones y, por tanto, no están formados por quarks; por el contrario, están íntimamente ligados al electrón y a los neutrinos. En los experimentos realizados en el Fermilab sólo podía crearse un par de muones con cargas opuestas por la aniquilación de un quark en el protón (o neutrón) empleado como blanco y un antiquark en el pion incidente y, en consecuencia, era este proceso de aniquilación mutua lo que se observaba en tales experimentos.

Incluso en colisiones entre protones, cuya estructura no tiene antiquarks, se pueden crear pares muónicos. Estos sucesos se explican por las interacciones que abarcan un "mar" de quarks y antiquarks con existencia virtual en las proximidades de cada protón. Son acontecimientos raros y su número disminuye rápidamente al aumentar la energía de la colisión. Los experimentos realizados en el Fermilab mostraron que la incidencia de la aniquilación crece cuando los protones son golpeados por piones, los cuales sí contienen un antiquark. A una energía de diez mil millones de electronvolt, o 10 GeV, las colisiones pion-protón producen pares muónicos con una frecuencia cien veces mayor que las colisiones protón-protón.

Al comparar los experimentos que empleaban piones positivos y piones negativos, se obtiene un resultado cuyo significado es de interpretación más sencilla. En un pion positivo, el antiquark es del tipo $\bar{u}$, con una carga de $+1/3$; se aniquila junto a un quark u, que tiene una carga de $-1/3$. En el caso del pion negativo, el antiquark es un $\bar{d}$, con una carga de $-2/3$, que sólo puede aniquilarse en conjunción con un quark d, de carga $+2/3$. Una regla fundamental de la física de partículas afirma que la probabilidad de estas transiciones es proporcional al cuadrado de las cargas de los quarks; por tanto, la probabilidad relativa para una aniquilación $u\bar{u}$ es $1/9$ mientras que para una aniquilación $d\bar{d}$ es $4/9$. De aquí se deduce que los piones negativos crearán cuatro veces más pares muónicos que los piones positivos. Se espera que la proporción real se aproxime a este valor numérico sólo para alta energía, donde la contribución del mar de quarks se hace despreciable. Los resultados se hallan en buen acuerdo con esta previsión e indican que, en efecto, existen tanto quarks como antiquarks en el pion, con las cargas fraccionales asignadas. A menos que se extraiga un quark de un pion, no es previsible que se obtenga una demostración más directa.

Hasta ahora, la especulación "sobre el modo en que los quarks se comportarían si fuesen partículas físicas" se ha centrado, casi en su totalidad, sobre los quarks de protones y neutrones. La razón es que los protones y los neutrones son los únicos hadrones suficientemente estables para permitir su examen. Los piones cargados se desintegran en unos 10^{-8} segundos; no obstante, los experimentos del Fermilab permiten ya un atisbo provisional de su estructura interna. Sorprendentemente resulta que el quark y el antiquark llevan en total sólo un 40 por ciento del momento total del pion. Se supone que el resto lo portan las partículas sin masa llamadas gluones, que mantienen unidos el quark y el antiquark. Los gluones son aún más esquivos e inaccesibles que los quarks.



Organización del cerebro

El cerebro y la médula espinal de los mamíferos, incluido el hombre, están constituidos por varios miles de millones de neuronas, cada una de las cuales puede establecer conexiones con miles de otras neuronas

Walle J.H. Nauta y Michael Feirtag

Consideraremos dos planteamientos generales en la presentación de la neuroanatomía. El primero es pretencioso, pues afirma que el cerebro es la materialización del pensamiento, sentimientos, voluntad, aprendizaje, memoria y de ese singular sentido del futuro que comparten los seres humanos. Buscando un sustrato estructural a tales funciones del sistema nervioso, ciertas partes del cerebro, sobre todo la corteza cerebral, se muestran maravillosamente organizadas; otras, por el contrario, sorprenden por su aparente desorden. Pero incluso las estructuras más altamente organizadas con sus neuronas y variadas interconexiones dispuestas como en un panel de circuitos desafían nuestra capacidad de interpretación.

El otro planteamiento es más realista. Existen divisiones en el cerebro simplemente porque técnicas de tinción adecuadas revelan una serie de agrupaciones de neuronas incluidas en la trama de sus prolongaciones filamentosas. En otras regiones, el tejido está constituido por largas fibras nerviosas –los axones– que sirven para establecer comunicaciones de larga distancia en el sistema nervioso. El primer tipo de tejido constituye la sustancia gris y el segundo la sustancia blanca.

Se siente a menudo la tentación de asignar una función a cada región del cerebro como si se tratara de un aparato de radio. Sin embargo, la esencia del funcionamiento del sistema nervioso –el cerebro y la médula espinal– consiste en la canalización de la información sensorial recibida hacia una multiplicidad de estructuras y en la convergencia de la información en aquellas neuronas que controlan los tejidos efectores del organismo: los músculos y las glándulas. El sistema en conjunto tiene propiedades que superan las previsibles en un simple sistema modular.

Consideremos, por ejemplo, la estructura cerebral denominada núcleo subtalámico. Su destrucción en el cerebro humano produce una alteración motora conocida como hemibalismo, en la cual el paciente realiza actos motores incontrolables semejantes al lanzamiento de una pelota. ¿Consiste la función normal del núcleo subtalámico en la supresión de tales movimientos? Evidentemente, no; el fenómeno representa únicamente la consecuencia de un desequilibrio en la función del sistema nervioso central en ausencia del núcleo subtalámico.

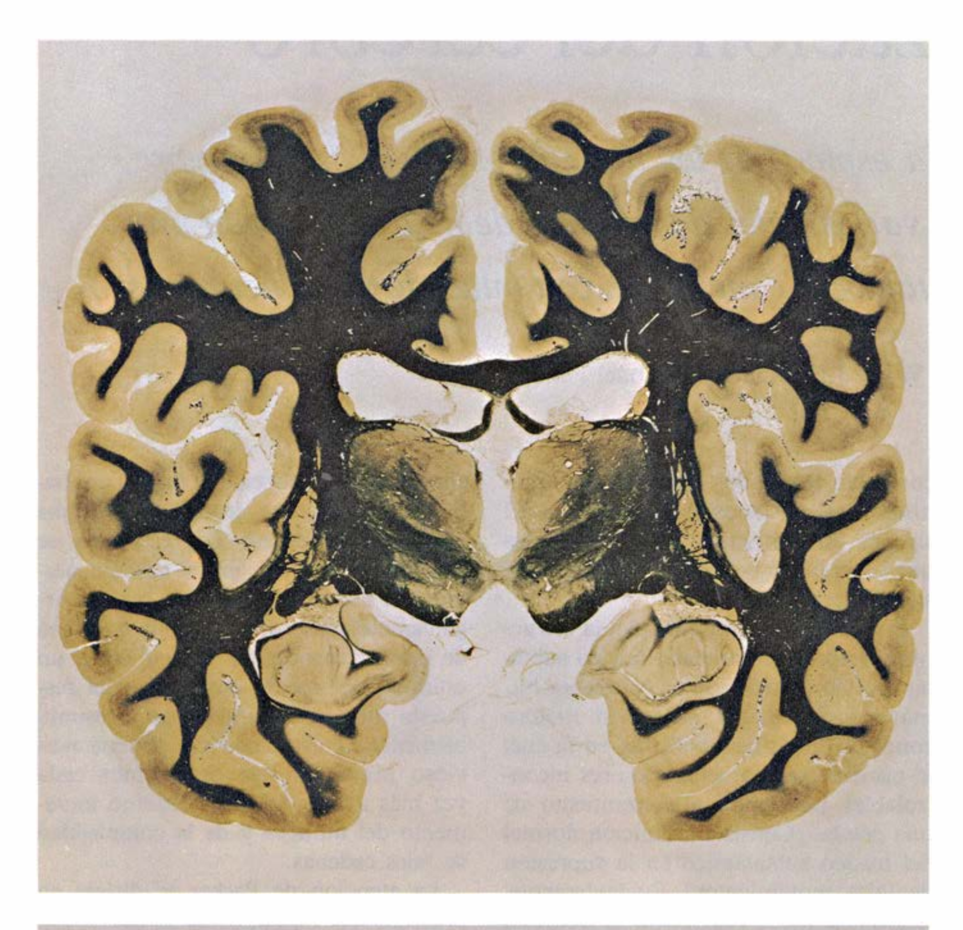
Con estas consideraciones queremos hacer énfasis en las limitaciones de toda descripción de la anatomía del cerebro. La exposición que haremos a continuación será necesariamente algo vaga; pretender otra cosa sería simplemente una falta de sinceridad.

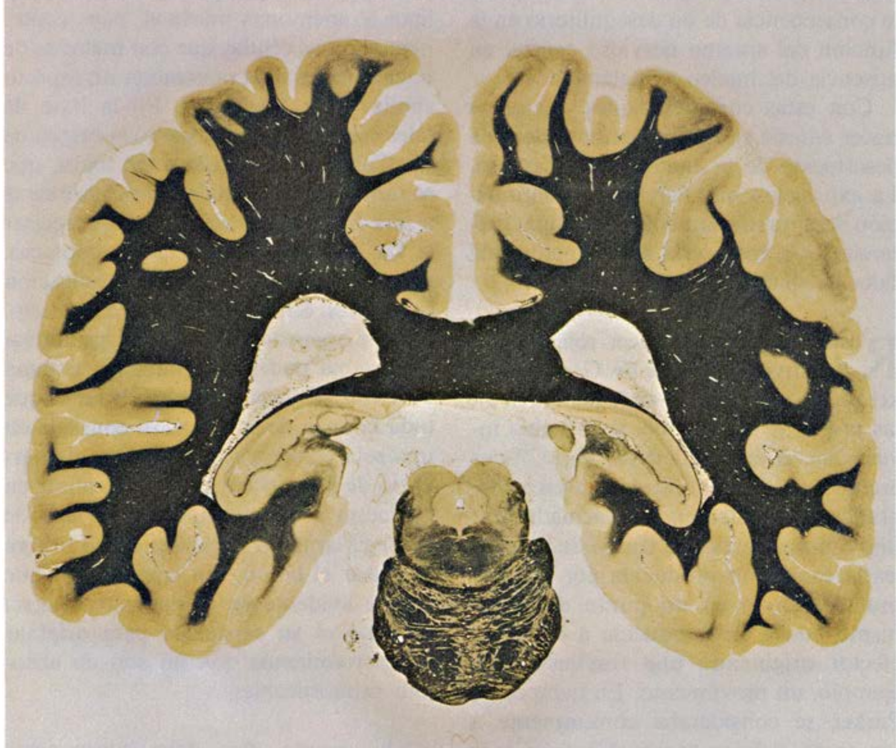
Resulta interesante hacer referencia a las investigaciones de George Parker, de la Universidad de Yale, quien en las primeras décadas del siglo había investigado el arco reflejo primario. Tales arcos han sido identificados en los vertebrados y consisten en vías formadas por una o más neuronas a través de las cuales la excitación producida por un estímulo sensitivo en un punto del organismo puede ser conducida a un tejido efector originando una respuesta, por ejemplo, un movimiento. En tiempos de Parker se consideraba comúnmente a los arcos reflejos como el patrón más simple a través del cual la naturaleza había organizado las células del sistema nervioso; de acuerdo con esta idea, se aceptó, en general, que el sistema nervioso se habría originado cuando un organismo dispuso de una célula o cadena de células capaces de mediar entre un estímulo del medio ambiente y la respuesta motora del organismo. Presumiblemente, la evolución del sistema nervioso produciría, en organismos cada vez más avanzados, un continuo incremento del número y de la complejidad de tales cadenas.

La atención de Parker se dirigió en principio a la capa epitelial de ciertos pólipos y anémonas marinos, pues contenían algunas células que con métodos de tinción adecuados mostraban un aspecto similar a las neuronas. En la base de tales células, Parker observó el origen de un filamento, parecido a un axón, que se ramificaba terminalmente al acercarse a una fibra muscular. No pudo precisar si las dos células establecían contacto, pero asumió que existía comunicación entre ellas. Sin duda, estaba en lo cierto, pero la organización era muy primitiva; tal sistema podría denominarse sistema nervioso de una neurona, puesto que toda la línea de conducción consistía en una sola célula. Lo que un sistema nervioso de este tipo es capaz de realizar en respuesta a un estímulo es tan fácil de predecir como la respuesta de un timbre al pulsar el botón. Sin embargo, lo que resulta evidente en el sistema nervioso humano es su capacidad para originar comportamientos que no son en absoluto pronosticables.

Obviamente, algo debe interponerse en el mecanismo del timbre. Para investigarlo Parker examinó la situación en organismos algo más complejos. En ciertos pólipos y medusas observó un conjunto de neuronas en la capa epitelial con una disposición similar a la que previamente ya había estudiado, pero debajo del epitelio existían neuronas adicionales que constituían en conjunto un

ORDEN-DESORDEN típicos de la organización del cerebro, recogidos en las micrografías de la página opuesta. En ambos casos se trata de cortes delgados de cerebro de gato teñidos según dos procedimientos: la tinción de Nissl, que tiñe los cuerpos celulares azules y la tinción de Golgi que muestra los perfiles de algunas neuronas teñidas de negro observándose las siluetas de los cuerpos celulares y sus prolongaciones. El método de Golgi tiñe el 5 por ciento o menos de las neuronas, si se tiñeran todas las neuronas el tejido aparecería negro. La micrografía superior muestra el gyrus dentado del hipocampo. Cada cuerpo neuronal es una pirámide alargada alineada con sus vecinas de forma que sus fibras están dispuestas en paralelo. La micrografía inferior corresponde a la formación reticular magnocelular. Sus neuronas están dispuestas formando una red irregular. Aumento de ambas: ×48.





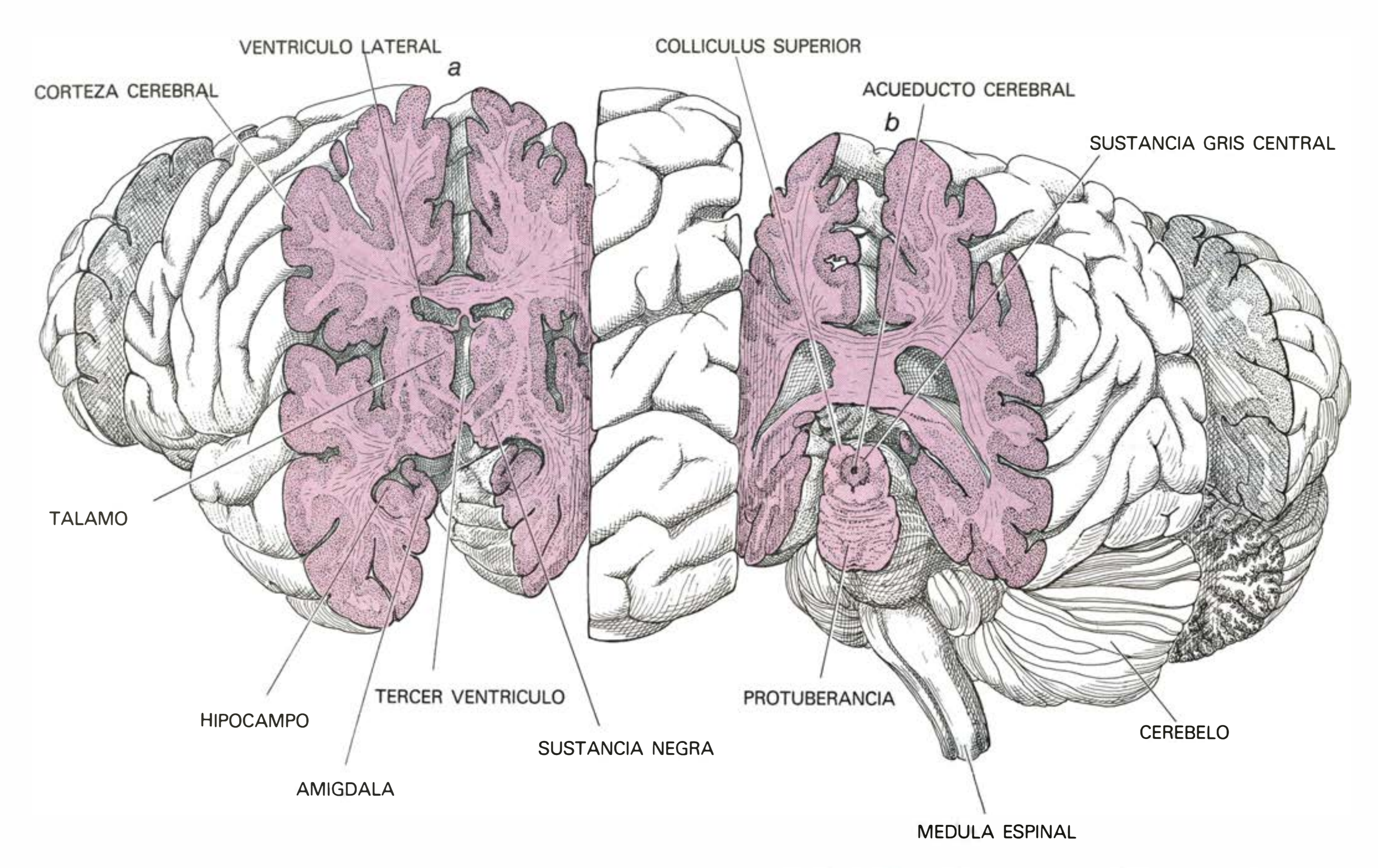
DOS CORTES de un cerebro humano fijado, practicados en dirección perpendicular a su eje longitudinal, revelan la complejidad de la anatomía interna del cerebro. Los cortes, de poco espesor, fueron teñidos de forma que muestren selectivamente la capa de mielina de las fibras nerviosas de color negro. Como consecuencia, la sustancia blanca aparece de color negro y la sustancia gris (que consiste esencialmente en cuerpos neuronales) aparece sin teñir. Los espacios vacíos de los cortes corresponden a la localización de los ventrículos: cisternas llenas de líquido situadas en las profundidades del cerebro. El corte superior (*a*), practicado cerca del punto medio del eje longitudinal del cerebro, incluye la corteza cerebral, el hipocampo y el tálamo. El corte inferior (*b*) fue practicado posteriormente, e incluye una sección a través del tronco cerebral. La localización de los dos cortes y la identidad de las estructuras que se muestran están indicadas en la figura de la página siguiente. Los cortes pertenecen a la colección del Profesor Paul I. Yakovlev, de la Facultad de Medicina de Harvard, gentilmente cedidos.

plexo ampliamente distribuido. El sistema nervioso en este segundo grupo de organismos había ganado en complejidad: las neuronas de la capa epitelial establecían contacto con la red subepitelial, y las células de esta red conectaban a su vez con el tejido contráctil del interior del organismo. Podría hablarse en este caso de un sistema nervioso de dos neuronas, en el cual las neuronas sensitivas (en estos organismos simples las neuronas de la superficie corporal, en contacto directo con el medio ambiente) establecían comunicación con neuronas motoras (neuronas que conectan con células efectoras, en este caso células contráctiles, principalmente fibras musculares).

¿Siguen siendo las respuestas en tales circuitos fáciles de predecir? Probablemente, no. Supongamos que las neuronas motoras comunican entre sí de modo que la información que llega a cada una de ellas incluye no sólo mensajes procedentes del medio ambiente a través de neuronas sensitivas, sino también mensajes de motoneuronas vecinas. Imaginemos que reciben mensajes excitadores, con lo que las neuronas motoras generarán y transmitirán su propia actividad más fácilmente al recibir otras señales y mensajes inhibidores. En tales circunstancias, el problema de predecir cuál será la respuesta de la neurona a los distintos impulsos que recibe se limita a sumar algebraicamente los mensajes excitadores e inhibidores que convergen sobre ella.

Quizá la existencia de un arco de dos neuronas permitió que las medusas, favorecidas por la naturaleza con este nuevo dispositivo, muestren una conducta más difícil de pronosticar que la propia de la anémona y otros organismos con sistemas nerviosos de una sola neurona. Muy pronto, sin embargo, se lograría un nuevo avance presente ya en organismos muy primitivos como otras medusas. En cierto modo se trata del avance definitivo, pues el sistema nervioso de estas medusas y el sistema nervioso humano constan esencialmente de tres tipos de neuronas. En dichas medusas, al igual que en el hombre, las neuronas sensitivas, como regla general, ya no comunican directamente con las neuronas motoras. Entre ambas se ha desarrollado una barrera de células nerviosas que conectan no sólo con las neuronas motoras sino también entre sí.

Seguramente este tercer y último nivel puede estar presente en todos los organismos que poseen un plexo nervioso subepitelial. En la descripción precedente de un sistema nervioso de dos



CEREBRO HUMANO cortado en cinco secciones y abierto como un libro para mostrar la relación entre la anatomía externa e interna del cerebro. Los cortes de la página anterior se designan con las letras *a* y *b*. A nivel de *b*, el tronco cerebral se halla por debajo de la masa del cerebro anterior.

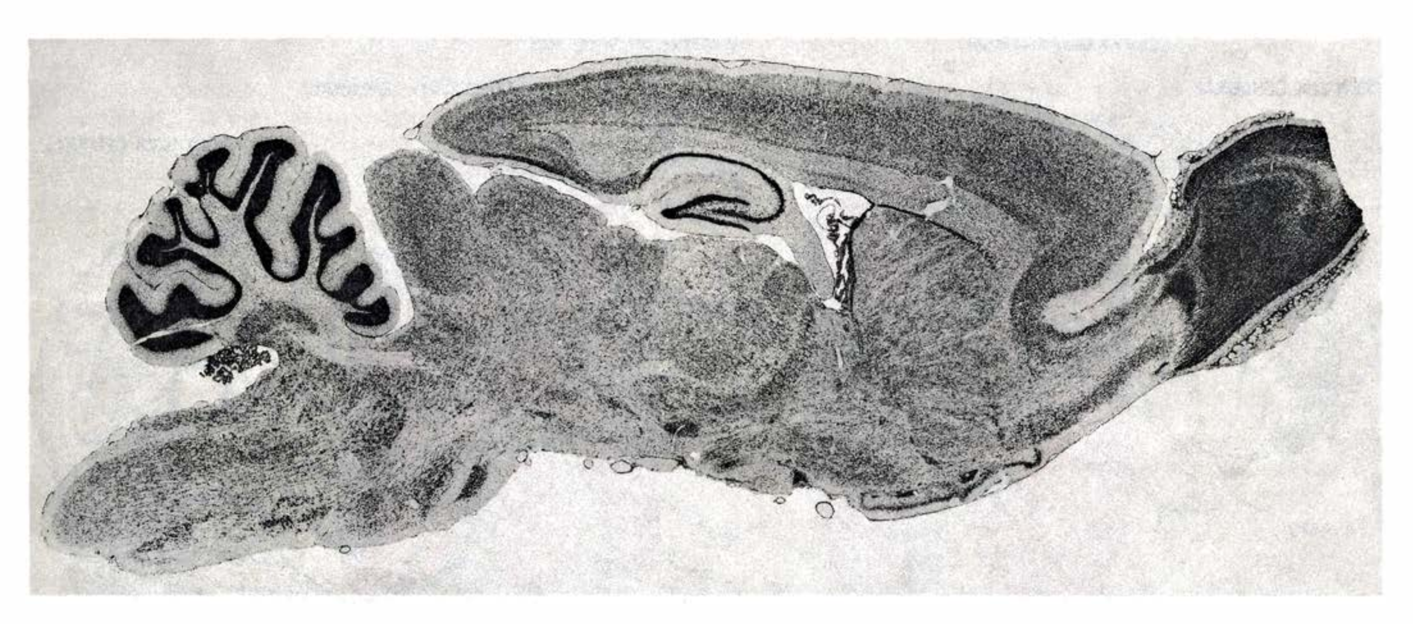
neuronas, se supuso que todas las neuronas componentes del plexo eran neuronas motoras: células que inervan los tejidos efectores. En realidad, sin embargo, sólo algunas de las múltiples células subepiteliales pueden establecer tales conexiones. El resto estarían dispuestas en el plexo de forma que reciben información de las neuronas sensitivas del epitelio, pero pueden comunicar únicamente con células del mismo tipo o con neuronas motoras, no con tejidos efectores. No se trata de neuronas sensitivas ni de neuronas motoras, son neuronas intercaladas en la vía de conducción sensitivo-motora; de ahí su nombre de interneuronas.

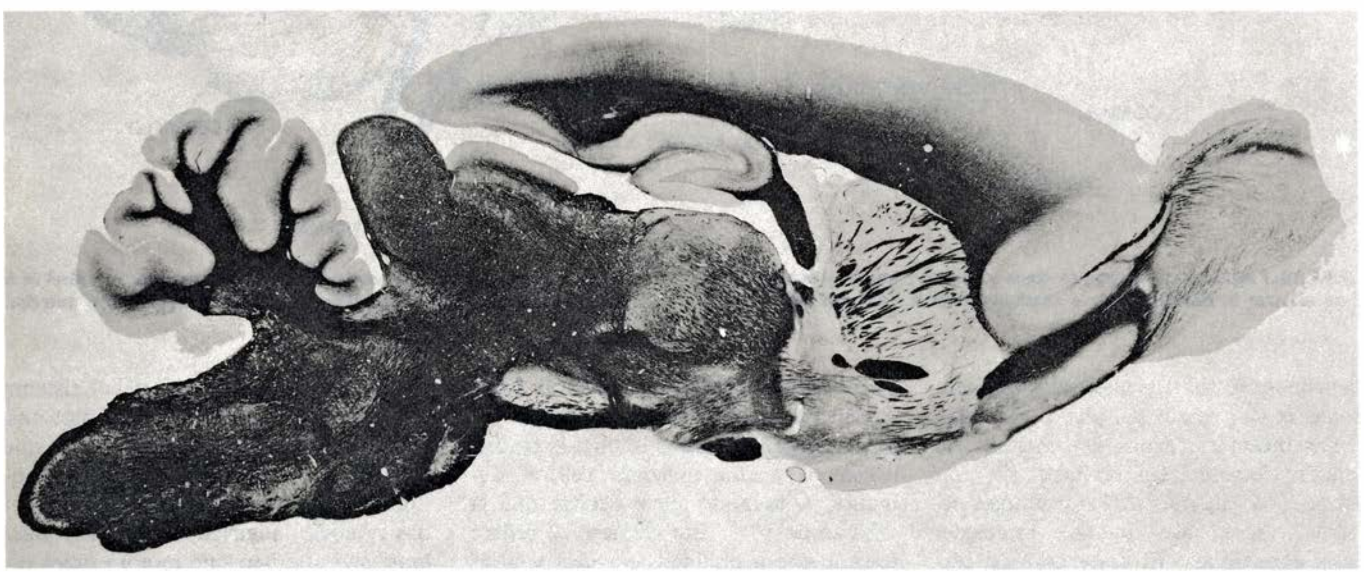
Aunque la organización en arcos de tres neuronas es difícil de identificar en una red neuronal difusa, es muy frecuente en ulteriores etapas de la evolución; en los animales más evolucionados que las medusas, el plexo nervioso difuso subepitelial se concentra en una serie de ganglios (agregados de neuronas) o bien en una masa única que constituye el sistema nervioso central. El punto crucial lo constituye la aparición de la "red de interneuronas", un barrera intercalada entre las neuronas sensitivas y las neuronas motoras en la primitiva evolución de la vida animal.

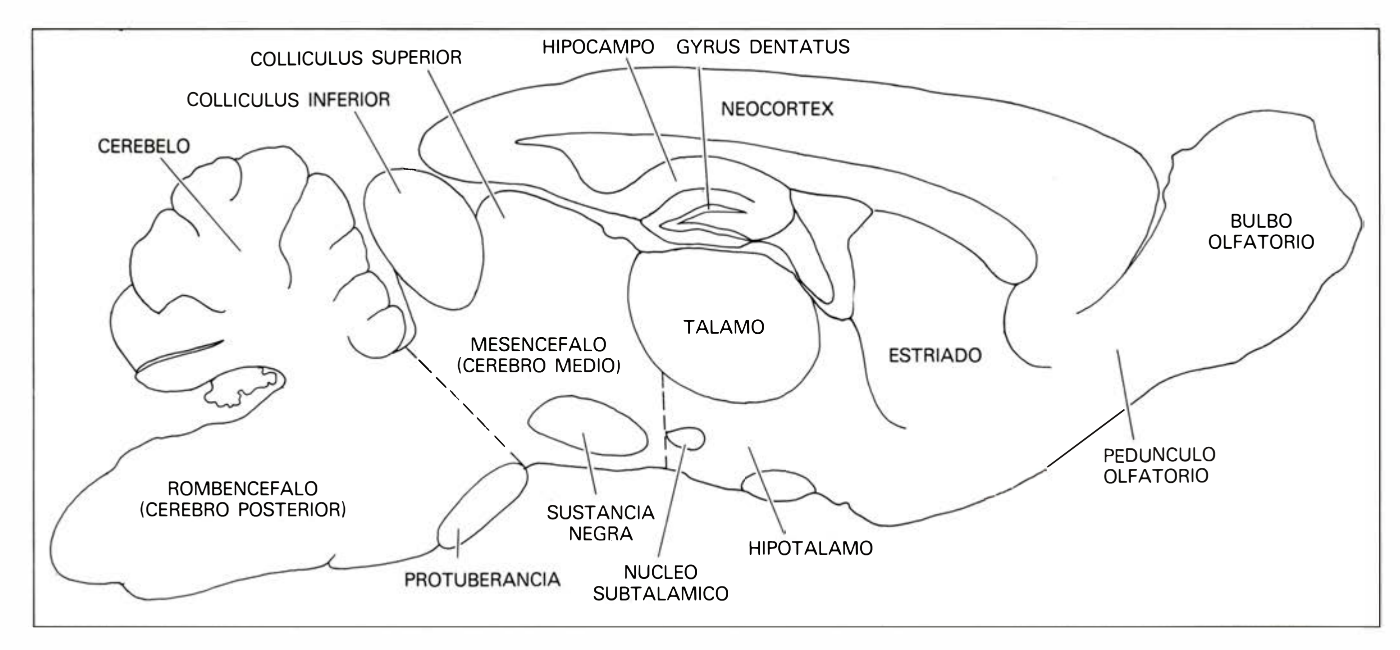
Para apreciar cuál ha sido el desarrollo evolutivo de esta red neural basta considerar algunos datos numéricos. En primer lugar, ¿cuántas neuronas constituyen el sistema nervioso central humano? A menudo suele decirse que la cifra es de 10^{10}. Este número se refiere únicamente a las interneuronas y a las neuronas motoras, puesto que las verdaderas neuronas sensitivas no se encuentran en el sistema nervioso central sino en ganglios que flanquean el cerebro y la médula espinal. Si bien el número es atractivo, fácil de recordar y de expresar, existen tipos de neuronas de tamaño tan pequeño y tan densamente acumuladas que resulta difícil o imposible precisar su número. Uno de estos tipos de neuronas lo constituyen las células granulares. Existen en tal cantidad sólo en una parte del cerebro humano –el cerebelo– que la estimación de 10^{10} neuronas en todo el sistema nervioso central resulta poco verosímil. El número total bien podría ser un orden o quizá dos órdenes de magnitud mayor.

Supongamos, no obstante, de momento que el número total es realmente 10^{10}. ¿Cuántas de estas células son neuronas motoras? Al parecer, el número no es superior a los dos o tres millones, lo cual resulta desconcertante por su pequeña magnitud si se considera que únicamente a través de las neuronas motoras puede el funcionalismo del sistema nervioso expresarse en actos motores. Por otra parte, la respuesta sugiere que un número increíblemente grande de influencias puede converger en las neuronas motoras, sugiriendo, en otras palabras, que una neurona motora típica establece sinapsis con un enorme número de axones procedentes de un igualmente extraordinario número de células de la red de interneuronas.

Se considera que una neurona motora típica de la médula espinal humana establece unos 10.000 contactos sinápticos en su superficie, de los cuales alrededor de 2000 se encuentran en el cuerpo celular y los 8000 restantes en las dendritas, ramificaciones locales muy distintas del axón único. Ello no significa que 10.000 interneuronas descarguen sus impulsos sobre una neurona motora; las interneuronas tienden a formar múltiples contactos sinápticos cuando establecen comunicación con una célula. Aun así, el número medio de neuronas que descargan sus impulsos sobre una determinada neurona motora es muy elevado; un número de neuronas en el sistema nervioso central de 10^{10} implica que, por cada neurona motora, existen de 3000 a 5000 neuronas de la red interneural.







DOS TECNICAS DE TINCION proporcionan una visión complementaria de la organización interna del cerebro de rata. La sección superior, practicada en la proximidad del plano medio y paralela a él, fue tratada con la técnica de Nissl, que tiñe selectivamente los cuerpos neuronales. Cada punto de la micrografía corresponde a una célula individual. La sección de la parte media fue tratada con la técnica de Loyez, que tiñe selectivamente las fibras mielínicas y deja sin teñir los cuerpos celulares, revelando selectivamente las fibras. Se indican las distintas estructuras anatómicas.

Una última conclusión puede extraerse de los datos numéricos expuestos: el cerebro humano y la médula espinal constituyen una amplia red interneural si se exceptúan unos pocos millones de neuronas motoras. Al tener en cuenta que la referida red interneural representa el 99,98 por ciento del total de neuronas que constituyen el sistema nervioso central, el término interneural pierde gran parte de su sentido y es un ejemplo de la extraordinaria complejidad con que nos enfrentamos al tratar de interpretar el sistema nervioso. El término resulta útil solamente para recordar que la mayoría de las neuronas del cerebro no son sensitivas ni motoras. Hablando estrictamente, están intercaladas entre el verdadero polo sensitivo y el verdadero polo motor. Se trata de los componentes de una red computadora.

Una segunda serie de consideraciones previas se refiere a la anatomía macroscópica del sistema nervioso central. El cerebro y la médula espinal aparecen durante el desarrollo embrionario de los vertebrados como un simple tubo que consta de una sola capa de células. La parte anterior de este tubo neural que al final quedará incluida en el cráneo muestra pronto una serie de tres dilataciones: las vesículas cerebrales primarias. Estas vesículas se denominan rombencéfalo o cerebro posterior; mesencéfalo o cerebro medio y prosencéfalo o cerebro anterior (el sufijo –encéfalo deriva del griego y significa "el contenido de la cabeza").

De las tres vesículas primarias, el prosencéfalo es el más productivo tanto en lo referente a su ulterior subdivisión como diferenciación. El fenómeno más notable en el desarrollo embrionario es la formación de cavidades en ambos lados, derecho o izquierdo. Estas cavidades dan lugar al par de hemisferios cerebrales también denominados telencéfalo o cerebro terminal, que en algunas especies son de tamaño reducido, pero en otras son enormes. La porción central impar del prosencéfalo situada entre los hemisferios, y a partir de la cual éstos divergen, se denomina diencéfalo, que significa literalmente "entre el cerebro".

Al mismo tiempo que se desarrolla el diencéfalo aparecen dos nuevas cavidades: las vesículas ópticas. Incluso los animales que carecen del sentido de la vista las poseen, pero en los animales dotados de este sentido las cavidades experimentan una elongación hacia la superficie de la cabeza y, finalmente, dan lugar a dos retinas, conectadas a la base del cerebro anterior por sus tallos, los nervios ópticos. Por último, en la cara anterior del prosencéfalo primario se desarrolla una cavidad impar situada en la línea media que se diferencia para formar el lóbulo posterior del complejo hipofisario.

La figura inferior de la página siguiente muestra el resultado de la formación de estos pliegues embrionarios. Se trata de un diagrama esquemático que en conjunto sirve para todos los mamíferos e ilustra el sistema nervioso central totalmente desarrollado mostrando el detalle de las distintas subdivisiones. A la izquierda, se ha representado la médula espinal muy reducida de tamaño. A su derecha, sin transición abrupta, se encuentra el rombencéfalo, la porción más inferior del cerebro. Su parte dorsal (la porción más próxima al dorso del animal) muestra el apéndice denominado cerebelo.

Encima del rombencéfalo se encuentra el mesencéfalo, que en los mamíferos incluye dos pares de estructuras que en conjunto forman una región de cuatro elevaciones conocida como lámina cuadrigémina, el tectum mesencephali o simplemente el tectum, que significa techo. El par de estructuras inferiores constituye los colliculi inferiores y el par superior los colliculi superiores. Aparte de ello, el mesencéfalo no requiere otras subdivisiones, al menos en sentido longitudinal. Se trata de un segmento más bien corto del cerebro humano.

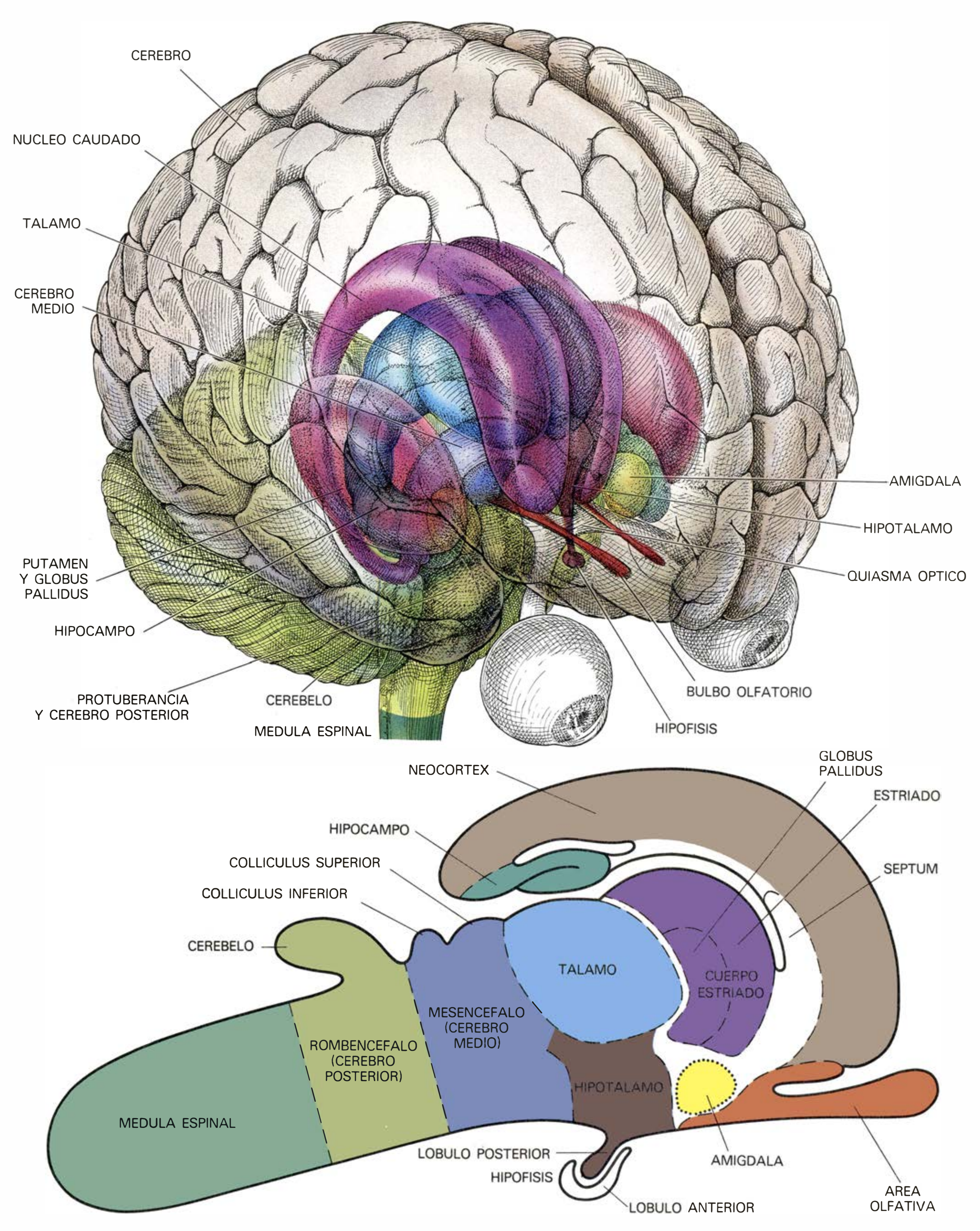
El segmento siguiente es la porción central impar del cerebro anterior, el diencéfalo. Sus dos tercios dorsales constituyen el tálamo. El resto forma el hipotálamo. (Algo alejado de la porción lateral del hipotálamo se encuentra una tercera región del diencéfalo, el subtálamo, cuyo núcleo celular más prominente, el núcleo subtalámico, fue mencionado al comienzo. A fin de no complicar la figura no se muestra dicho núcleo.) El hipotálamo se caracteriza por su apéndice glandular denominado complejo hipofisario. Se continúa en dirección proximal con el septum, una estructura que a pesar de su posición es mejor clasificarla como diencefálica.

La subdivisión restante del cerebro anterior es el telencéfalo o hemisferio cerebral. En el cerebro de los mamíferos, es con mucho la parte más extensa y en muchas especies de mamíferos su capa externa, el manto cerebral o corteza cerebral; está surcada por los denominados *gyri*, que delimitan las circunvoluciones, y por fisuras denominadas *sulci*. La corteza cerebral de los mamíferos puede subdividirse en varias regiones. En la base del hemisferio hace protrusión hacia adelante una estructura compuesta enteramente de corteza, aunque presenta una estructura celular primitiva. La porción frontal dilatada es el bulbo olfatorio y, su prolongación, el pedúnculo olfatorio; sólo la parte situada inmediatamente por debajo del hemisferio cerebral es propiamente la corteza olfatoria. Una segunda región importante del córtex cerebral de los mamíferos se encuentra en el borde libre de la corteza, donde el manto cortical se enrolla sobre sí mismo hacia adentro para formar un gyrus mixto cuya sección transversal recuerda un ornamento rococó. Esta notable estructura recibe el nombre de hipocampo.

Incluso después de realizar las subdivisiones anteriores aún queda una zona de la corteza cerebral de enorme extensión y complejidad estructural que, en el hombre y otros primates, contiene al menos un 70 por ciento del conjunto de las neuronas del sistema nervioso central. Se trata del neocórtex: la última forma de corteza que aparece en la evolución y que surgió como consecuencia de una ramificación evolutiva. En efecto, partiendo del patrón de organización de los reptiles, un grupo de animales dio lugar a las aves, mientras que otro grupo más osado desarrolló el neocórtex originándose los mamíferos. Desde un punto de vista estrictamente filogenético, las aves son el final lógico del desarrollo tradicional del cerebro y los mamíferos representan una desviación, puesto que no hay aves en su linaje. En una de las múltiples ramas a que dieron lugar los mamíferos surgieron los primates, un orden en el que el neocórtex alcanza su máximo desarrollo. Los seres humanos somos herederos de todas las consecuencias que ello supuso, incluyendo, quizá también entre ellas, la psiquiatría.

En las profundidades del hemisferio cerebral de los mamíferos se encuentran varias masas de sustancia gris. Una de ellas es la amígdala, que se encuentra debajo de la corteza olfatoria; otra es el cuerpo estriado, situado en la parte central del hemisferio cerebral. El cuerpo estriado consta, a su vez, de dos regiones distintas en cuanto a su composición celular. La primera de ellas es la zona interna llamada pálido o globus pallidus. La otra es la zona externa conocida como el estriado.

Volvamos ahora a considerar los circuitos que operan en el sistema nervioso central de los mamíferos. Comencemos con la identificación de las neuronas sensitivas equivalentes a las que Parker encontró en la capa epitelial de las medusas. En los vertebrados, sin embargo, la posición de las neuronas sensi-



EL CEREBRO Y LA MEDULA ESPINAL del hombre y otros mamíferos puede subdividirse en distintas regiones de acuerdo con su anatomía macroscópica, embriología y organización celular. En la parte superior se ha representado el cerebro de forma que las estructuras internas sean visibles a través de las capas externas "transparentes". En la parte inferior se ha representado un diagrama muy esquemático del cerebro de los mamíferos; dicho esquema se ha adoptado convencionalmente para el resto de las figuras de este artículo. Las estructuras correspondientes de la imagen real y del modelo esquemático se han representado con el mismo color. La forma más general de dividir el cerebro consiste en distinguir tres partes: cerebro posterior, cerebro medio y cerebro anterior. El cerebro posterior incluye el cerebelo. El cerebro medio comprende dos elevaciones conocidas como colliculi inferior y superior. El cerebro anterior es más complejo. Su parte externa es el hemisferio cerebral, y la capa superficial del mismo dividida en circunvoluciones constituye el córtex cerebral que comprende el hipocampo, el neocórtex y el área olfativa. Dentro del hemisferio se encuentra la amígdala y el cuerpo estriado; este último incluye el globus pallidus y el estriado, y éste, a su vez, el núcleo caudado y el putamen. El resto del cerebro anterior es el diencéfalo; los dos tercios superiores constituyen el tálamo (con numerosas subdivisiones) y el tercio inferior el hipotálamo.

tivas es muy diferente. Sólo hay un caso conocido en el que una neurona sensitiva en los vertebrados sea al mismo tiempo un receptor situado en la superficie corporal; se trata de las células epiteliales olfativas que tapizan el techo de la cavidad nasal, donde están expuestas al medio externo. Todas las demás neuronas sensitivas del cuerpo de los vertebrados están situadas lejos de la superficie en ganglios localizados a lo largo de la médula espinal o en ganglios similares que flanquean al cerebro. (En los vertebrados el término ganglio se utiliza para denominar un grupo de neuronas situadas fuera del sistema nervioso central.) Cada neurona sensitiva tiene un axón, que se divide en dos partes: una de ellas penetra en el sistema nervioso central y la otra inerva estructuras periféricas.

En la figura de la página siguiente, una de estas células –que podemos denominar neurona sensitiva primaria– manda su axón a la médula espinal transmitiendo información sensitiva somática consistente en fenómenos tales como el tacto, el movimiento de una articulación o la contracción de un músculo. Tales mensajes no alcanzan inmediatamente las neuronas motoras; las neuronas sensitivas primarias establecen sus primeros contactos sinápticos con las células denominadas interneuronas.

Debe considerarse, sin embargo, una excepción; se trata del arco reflejo monosináptico, en el que una rama lateral de una fibra sensitiva primaria establece un contacto directo con la neurona motora. En principio, esta observación es desconcertante; unos párrafos más arriba hacíamos notar que, después de los primeros estadios de la evolución del sistema nervioso, las neuronas motoras no tenían ya el problema de elaborar respuestas a partir de información primaria. Por el contrario, habíamos sugerido que recibían siempre información previamente elaborada por las neuronas de la red interneural. Un reflejo monosináptico podría ser considerado como un circuito neural muy primitivo. Por otra parte, sin embargo, parece ser una adquisición evolutiva reciente, pues quizá sólo los animales terrestres lo han vuelto a desarrollar. El aire y la tierra son ambientes hostiles; para una cabra montés un paso en falso puede ser fatal. Un pez, por el contrario, puede cometer un gran número de errores y no sufrir las consecuencias en absoluto. El pez está admirablemente suspendido en su medio; la fuerza de gravedad no es tan severa. Por tanto, sería la vida terrestre y no la acuática la que requiere un sistema reflejo de alta seguridad para mantener el equilibrio y específicamente un sistema a través del cual un músculo pueda transmitir a las neuronas motoras apropiadas (y sólo a ellas) la información de que ha sido estirado de forma inadecuada por la fuerza de gravedad.

Los arcos reflejos monosinápticos no se han observado nunca fuera del ámbito de tales correcciones. Los cortocircuitos entre impulsos sensoriales y motores son, pues, poco frecuentes. La gran mayoría de las fibras sensitivas primarias penetran en la red interneural y establecen sinapsis con elementos de lo que denominaremos grupo de células sensitivas secundarias: la primera línea de neuronas que reciben descargas de las neuronas sensitivas primarias. A partir de ellas, diversas vías se dirigen más o menos directamente hacia las neuronas motoras. Tales circuitos pueden ser denominados conjuntamente canales reflejos locales. Haciendo notar que el término "local" puede prestarse a error, puesto que hay varios reflejos que involucran toda la médula espinal pero, no obstante, son locales porque permanecen en ella. El primer eslabón en el canal reflejo local es una neurona del grupo celular secundario. Muchas de estas células no establecen por sí mismas contacto con neuronas motoras, sino que en su lugar establecen sinapsis con neuronas de la red interneural y son estas últimas las que finalmente completan el arco.

Otros canales consisten en axones que no están dirigidos hacia neuronas motoras. Consideremos el canal del cerebelo: a partir de grupos celulares secundarios situados en el cerebro posterior y médula espinal, muchos axones ascienden directamente al cerebelo. Los axones que establecen dicha conexión se han representado en la ilustración de la página siguiente; se originan en un grupo de células sensitivas secundarias de la médula espinal y se denominan fibras espinocerebelosas ("axón" y "fibra" son sinónimos en términos neuroanatómicos). El conjunto de estas fibras constituye el tracto o haz espinocerebeloso.

Un tercer canal es el canal del lemnisco. La palabra lemniscus en latín significa "cinta", y se refiere aquí a haces de fibras que se originan en grupos de células sensitivas secundarias y que ascienden hacia el cerebro anterior, particularmente hacia el tálamo. En la figura de la página siguiente se muestra uno de tales haces ascendiendo por el centro de la médula espinal. En realidad asciende cerca del borde lateral de la médula, pero la simplificación del esquema no ha permitido una representación topográfica. El haz se ha denominado tracto espinotalámico, si bien sólo una de sus tres fibras representativas alcanza el tálamo, mientras que las otras forman parte del haz durante una cierta distancia y luego lo abandonan, terminando en neuronas del rombencéfalo o algo más allá en el mesencéfalo. Por tanto, a pesar del nombre, sólo una pequeña fracción de las fibras espinotalámicas alcanza una parte específica del tálamo: el núcleo ventral. En esta localización, las fibras establecen sinapsis con neuronas talámicas cuyos axones viajan sin interrupción hacia un área específica del neocórtex conocida con el nombre de corteza sensitiva somática.

Nótese que la vía que parte de una neurona sensitiva primaria y alcanza el neocórtex implica únicamente dos interrupciones sinápticas. La primera se encuentra en la médula espinal, entre una fibra sensitiva primaria y una neurona de un grupo de células sensitivas secundarias. La segunda interrupción tiene lugar en el diencéfalo entre una fibra del lemnisco y una neurona del núcleo ventral del tálamo. Lo que sucede en el neocórtex, sin embargo, es un verdadero cataclismo sináptico. En efecto, en el neocórtex, la respuesta a la entrada de una señal implica cientos o incluso miles de neuronas. Actuando a través de conexiones sinápticas, las primeras neuronas afectadas por la señal involucrarán innumerables neuronas.

La línea de conducción sensitiva al neocórtex constituida por dos sinapsis puede considerarse una línea completa, puesto que dos sinapsis parecen ser el mínimo en tales sistemas. Podría también denominarse línea cerrada o línea específica, pues en general las vías sensitivas con una interrupción mínima mantienen rigurosamente la topografía de la periferia sensitiva de la que parten. La yema de un dedo, por ejemplo, puede detectar dos estímulos distintos cuando contacta con los extremos de un compás separados únicamente dos o tres milímetros. Esta capacidad se denomina discriminación espacial de dos puntos; su existencia significa que cada uno de los extremos del compás debe estimular vías de conducción que son suficientemente independientes para permitir lo que podría denominarse resolución sensitiva. Una determinada célula de la corteza sensitiva somática al ser explorada con un microelectrodo revela que su única competencia radica en detectar la sensibilidad en un milímetro cuadrado de piel del dedo índice. Una de las células vecinas puede actuar como monitor de un milímetro cuadrado adyacente, y

así sucesivamente. De esta forma la topografía de la superficie corporal estaría fielmente reproducida.

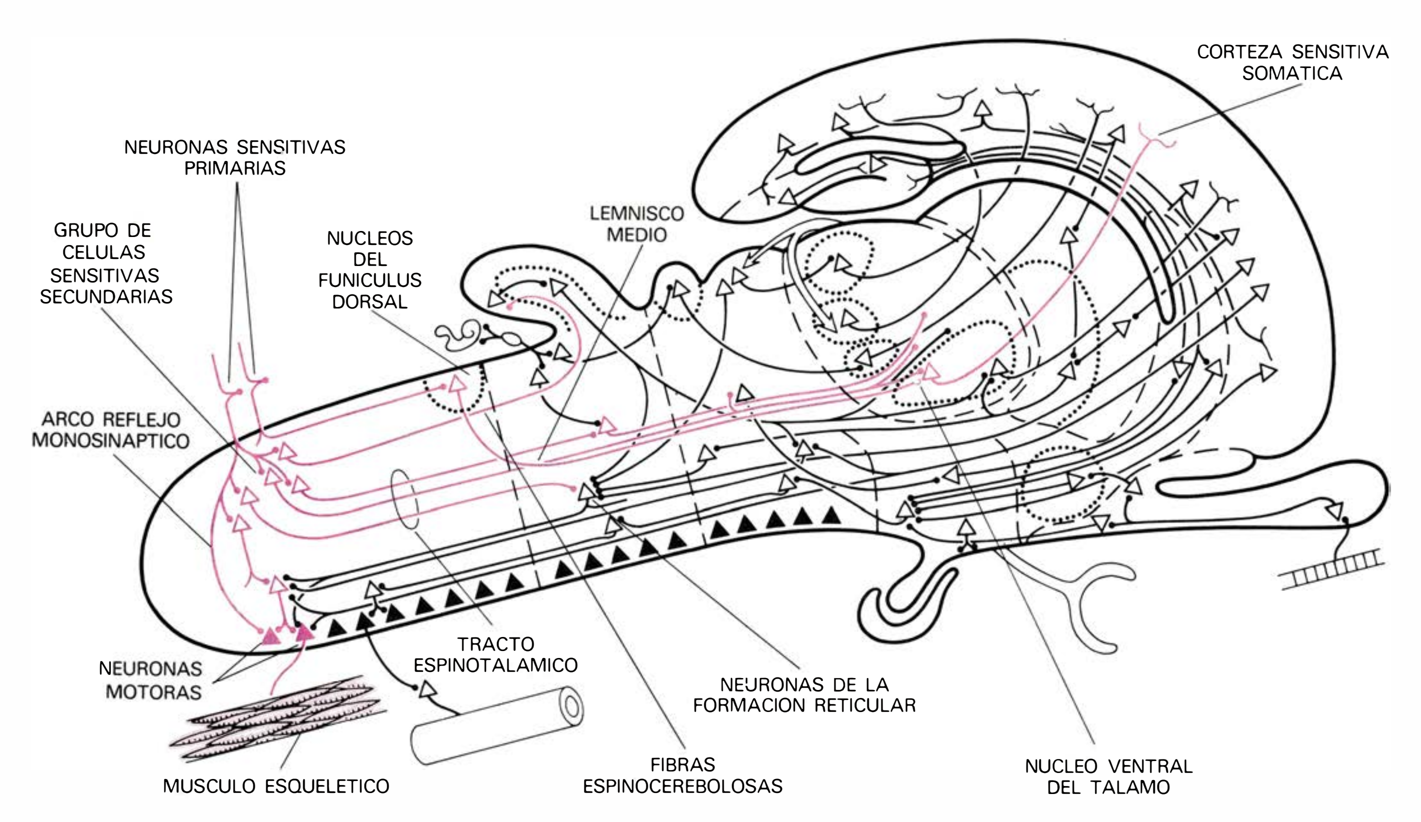
Una vía de conducción diametralmente opuesta a la anterior, que es específica, sería la implicada en la conducción de mensajes de distinta topografía a partir de una determinada área sensitiva o incluso mensajes de diferentes regiones sensitivas. Esta curiosa disposición existe de hecho: una de las vías que abandonan el haz espinotalámico en la figura de esta misma página establece sinapsis con una neurona del rombencéfalo cuyo axón continúa la vía hacia el tálamo. En esta interrupción, la vía acepta mensajes no sólo de fibras espinotalámicas sino también del sistema auditivo.

¿Cómo puede el tálamo detectar lo que ha sucedido cuando llega un impulso a través de este sistema? La neurona del rombencéfalo se denomina multimodal o inespecífica y la vía de conducción puede denominarse línea abierta, pues en las interrupciones sinápticas la vía recibe impulsos de otras neuronas. La gran mayoría de las neuronas de la parte central del cerebro posterior y del cerebro medio tienen esta peculiar naturaleza inespecífica. Estas neuronas proyectan sus dendritas –las manos de la célula– varios milímetros, esperando al parecer captar cualquier tipo de mensaje. Tales neuronas son típicas de la denominada formación reticular, donde relativamente una minoría de grupos celulares reciben mensajes homogéneos.

Un ingeniero eléctrico que escuchara tal descripción se mostraría escéptico y argumentaría que lo único que cabe esperar de tal situación es ruido de fondo. Sin embargo, tal organización es común en el cerebro de todos los vertebrados, incluido el hombre. Su existencia parece, pues, responder a alguna necesidad particular. Por el momento parece permisible afirmar que la formación reticular incluye, entre sus funciones, la producción de una actividad básica responsable de la estimulación general del sistema nervioso central, y posee un mecanismo a través del cual pueden ser regulados sus estados de actividad. Algunas de estas regulaciones controlan los estados diurnos de sueño y vigilia. Entre ambos hay una gran variedad de situaciones intermedias que oscilan entre los estados de alerta y de falta de atención. Todos ellos son expresión de uno u otro patrón de actividad en la formación reticular.

Seguramente el ingeniero eléctrico contemplaría con menos escepticismo un segundo lemnisco originado en la médula espinal. Se trata del lemnisco medio, un haz mucho más organizado, pues casi todas sus fibras son líneas específicas que ascienden directamente al núcleo ventral del tálamo y parten de un grupo de células sensitivas secundarias situadas en la transición entre la médula espinal y el cerebro posterior, denominadas núcleos del funículus dorsal. El ingeniero no se sorprendería al saber que la capacidad para discriminar dos puntos está representada de forma más prominente en el lemnisco medio que en el tracto espinotalámico.

¿Cuáles son las características de los otros órganos sensoriales? El pequeño órgano que aparece por conveniencia de la representación cerca del cerebelo en la ilustración de dos páginas más adelante es el órgano del oído. Posee células con un solo cilio que forman parte del órgano de Corti, un complejo epitelial altamente especializado. Tales células están inervadas por neuronas sensitivas primarias cuyos procesos centrales terminan en neuronas de los núcleos cocleares, células sensitivas secundarias del rombencéfalo especializadas en la recep-



LA INFORMACION SENSITIVA SOMATICA, tal como la sensibilidad cutánea, se transmite a través de varias vías espinales. A la izquierda del diagrama, un par de neuronas sensitivas primarias conducen impulsos desde los receptores sensitivos periféricos a la médula espinal. Una vía da lugar a una colateral que termina en neuronas motoras (*triángulos sombreados*) cuyas fibras inervan la musculatura esquelética. Todas las vías restantes conectan con grupos de células sensitivas secundarias en la misma región de la médula o en su parte superior en los núcleos del funiculus dorsal. Una vía denominada lemnisco medio conecta los núcleos del funiculus dorsal y el núcleo ventral del tálamo, el cual, a su vez, se proyecta sobre el área de la sensibilidad somática de la corteza. Una segunda vía, denominada tracto espinotalámico, se dirige hacia el cerebro anterior partiendo de grupos de células secundarias que se hallan situados a lo largo de la médula espinal y proyectando fibras durante su ascenso. Una pequeña fracción de las fibras del tracto espinotalámico alcanza finalmente el núcleo ventral. Los grupos de células secundarias también mandan fibras al cerebelo.

ción y elaboración de la información sensorial auditiva. La figura muestra sólo dos de estas neuronas; en realidad hay decenas de millares. En los núcleos cocleares se origina el lemnisco lateral que asciende hacia el tálamo. Ninguna de sus fibras se extiende más allá del colliculus inferior. En esta estación obligada del mesencéfalo se originan axones que alcanzan el tálamo, donde terminan en el cuerpo geniculado medial. No se han representado en la figura otras sinapsis de la vía auditiva aparentemente más opcionales y asociadas con el propio lemnisco lateral. Las neuronas del cuerpo geniculado medial, a su vez, se proyectan –mandan sus axones– a un área específica del neocórtex llamada corteza auditiva.

Comparemos la vía anterior con el sistema visual. Una multitud de neuronas en la retina elaboran la información del aparato fotorreceptor del ojo. Los axones de algunas de estas células forman el nervio óptico y se redistribuyen de forma que aquellos que parten de la mitad nasal de cada retina cruzan el plano medio de la cabeza para unirse a los que parten de la mitad lateral de la retina del otro ojo. El resultado es el tracto óptico. Cada tracto óptico distribuye sus axones en dos amplias áreas terminales. Una de ellas es el colliculus superior, pero en todos los primates el área más importante, al menos en cuanto al número de axones, es el cuerpo geniculado lateral del tálamo. Las neuronas de este grupo se proyectan a su vez al neocórtex, específicamente a un área del polo posterior del hemisferio cerebral conocida con el nombre de corteza visual.

Obsérvese que mientras ninguna fibra auditiva puede alcanzar el tálamo sin interrupción sináptica, la mayoría de las fibras visuales (en los primates) lo alcanzan. Debe precisarse, sin embargo, que muchas de las neuronas del colliculus superior que reciben fibras visuales mandan sus axones al tálamo, no al cuerpo geniculado lateral, sino al núcleo lateral posterior. Las neuronas de este último grupo celular, a su vez, se proyectan al neocórtex. Esta proyección, no obstante, se realiza sobre una región cortical vecina de la corteza visual, distinta de la que recibe los axones del cuerpo geniculado lateral. El sistema visual tiene aparentemente dos canales que ascienden hacia la corteza cerebral.

El sistema olfativo parece romper todas las leyes que gobiernan la organización de otros sistemas sensoriales. Como ya hemos mencionado, es el único sistema conocido en el que las neuronas sensitivas primarias se encuentran en la superficie corporal. No hay un elemento de transducción, como lo hay por ejemplo en el órgano de Corti; la célula olfativa por sí misma es directamente estimulada por el medio ambiente. A partir de tal neurona un axón muy fino se proyecta en el bulbo olfatorio, cuyas neuronas, a su vez, dan lugar a axones que establecen contacto sináptico con células de la corteza olfativa.

Hasta ahora hemos trazado las vías de cuatro sensibilidades: somática, auditiva, visual y olfativa. De todo ello pueden obtenerse algunas conclusiones. En primer lugar, el tálamo parece ser una estación crucial, un punto final de control, antes de que todos los mensajes sensitivos (con excepción, al parecer, de la olfacción) alcancen niveles superiores en el cerebro. Podría denominarse a tales interrupciones relevos, pero lo que sucede en ellas puede ser mucho más complejo que lo que ocurre en un relevo de atletismo, donde cada corredor toma la posta y la lleva al próximo hasta que aquélla llega al final del recorrido sin experimentar ningún cambio. En el sistema nervioso central, los relevos son completamente diferentes. En cada interrupción sináptica de una vía sensitiva la información que llega es modificada y el código del mensaje es transformado fundamentalmente. Sin ello, los datos quizá no podrían ser interpretados a niveles superiores, requiriéndose una traducción, por lo que los relevos sinápticos más propiamente deberían ser denominados estaciones de elaboración de datos.

En segundo lugar, otra conclusión que puede establecerse es que la corteza cerebral constituye la estación final de las vías de conducción sensitiva. El neuroanatomista muestra su satisfacción al poder trazar la vía visual, por ejemplo, de la retina al cuerpo geniculado lateral, y de éste a la corteza visual. El problema que se plantea al intentar un trazado ulterior es la complejidad de la corteza cerebral que representa el 70 por ciento de todas las neuronas del sistema nervioso central humano. A la pregunta de qué hacen estas neuronas con la información que reciben, puede responderse con dos observaciones.

En primer lugar, las proyecciones tálamo-corticales son recíprocas: la corteza visual se proyecta por vía retrógrada al cuerpo geniculado lateral, del cual ha recibido la información; y del mismo modo, la corteza auditiva se proyecta al cuerpo geniculado medial y la corteza sensitiva somática sobre el núcleo ventral. Esta reciprocidad indudablemente significa que el estado funcional de la corteza puede influir en la forma en que las estaciones de elaboración de la información sensitiva del tálamo filtran la información dirigida a la corteza.

En segundo lugar, las áreas sensitivas visuales, auditivas y somáticas representan únicamente el primer eslabón cortical en la elaboración de la información sensitiva. De estas áreas sensitivas primarias salen fibras que establecen conexiones sinápticas con áreas adyacentes que no pueden denominarse sin reservas sensitivas y que se encuentran a corta distancia de la región que recibe la información. A su vez, de estas áreas salen fibras que terminan en áreas más alejadas de las neuronas sensitivas primarias. Las áreas del neocórtex situadas a distancias variables de las neuronas primarias se denominan áreas de asociación y, en el hombre, representan, sin duda, la mayor fracción de la superficie cortical. La corteza visual, la corteza auditiva y la corteza sensitiva somática, en conjunto, constituyen únicamente alrededor de la cuarta parte del total de la corteza. Las fases más avanzadas de la elaboración de la información tienen lugar probablemente en la corteza de asociación. Por ejemplo, hay zonas donde la información auditiva y visual convergen. Se sabe ahora que el marco de elaboración de la información a través del neocórtex implica característicamente una secuencia de áreas de asociación y que un destino invariable dentro de dicho marco parece ser el hipocampo, la amígdala o ambos.

En 1870, Gustav Theodor Fritsch y Eduard Hitzig publicaron la siguiente observación: una corriente eléctrica de intensidad mínima aplicada a un área del neocórtex situada inmediatamente por delante del denominado sulcus central evoca contracciones de la musculatura esquelética (en contraposición a la visceral) en el lado del cuerpo contrario al sitio de estimulación. A menudo, eran la mano o el pie los que experimentaban el movimiento. Este descubrimiento, quizá la primera indicación de una división en compartimientos dentro de la corteza cerebral, despertó un persistente interés en la organización de las partes del cerebro implicadas en las funciones efectoras (o motoras). Se trataba de una corteza motora, es decir, un área al más alto nivel del cerebro implicada en los movimientos corporales. Quizá resultaba posible descubrir una organización puramente motora a través del cerebro y de la médula espinal.

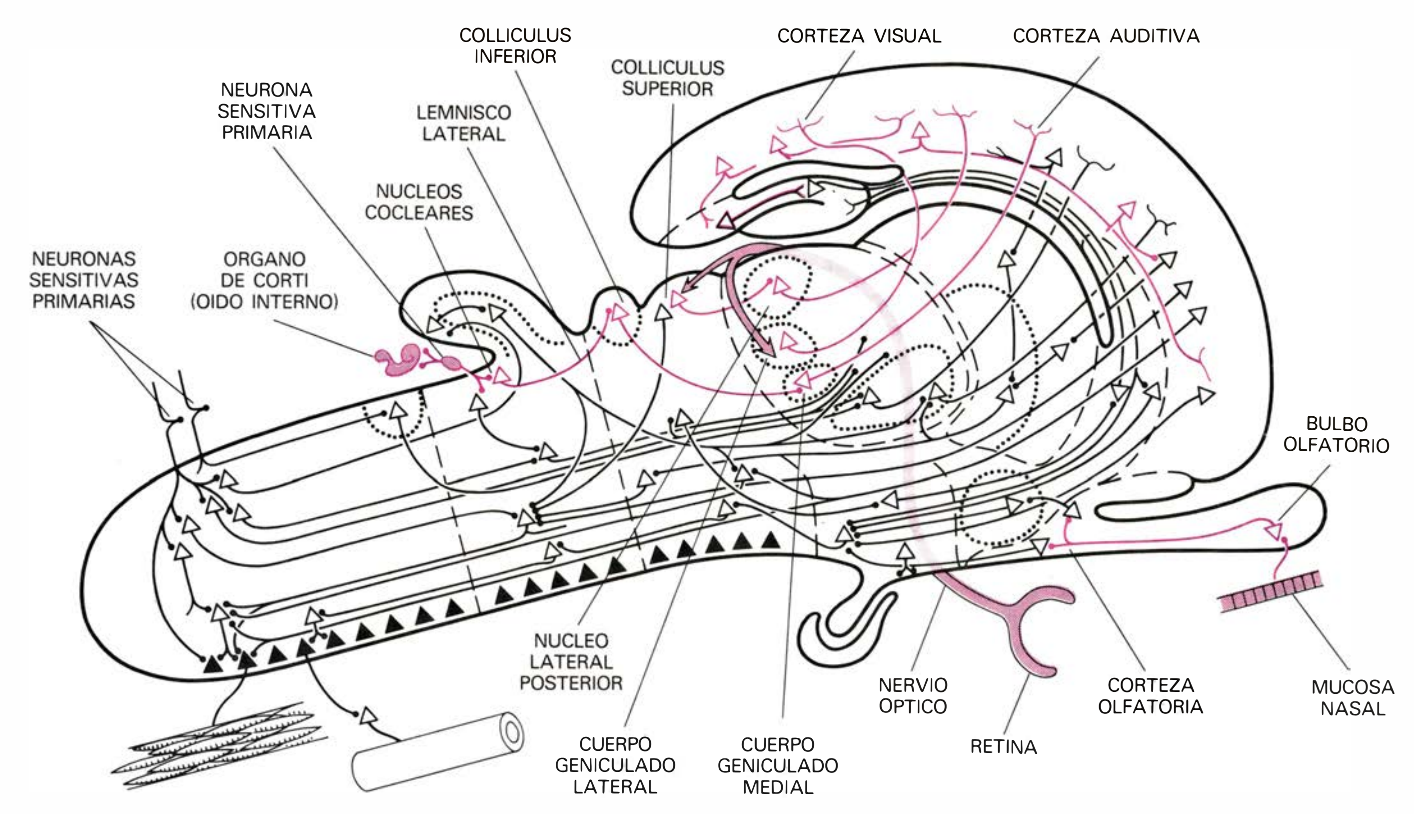
Así empezó la investigación del

"sistema motor", un término impreciso que designaba no sólo las neuronas motoras que controlan la musculatura esquelética, sino también los canales neurales que convergen en las neuronas motoras. La investigación continúa en nuestros días y cabe preguntarse razonablemente si alguna vez podrá ser completada. Consideremos el Area 19, una banda del neocórtex con una arquitectura celular característica, distinta de las zonas vecinas y situada no muy lejos de la corteza visual. Cuando el Area 19 es estimulada eléctricamente en un animal de experimentación, los ojos del animal giran simultáneamente en sentido contralateral respecto al punto de estimulación, es decir, la mirada se desplaza alejándose de la zona que recibe la corriente eléctrica. Cabría denominar al Area 19, área "motora". Sin embargo, desde otro punto de vista tal denominación no es adecuada, pues se trata de un área sensitiva. En efecto, dicha área elabora la información que recibe de la corteza visual. Un ejemplo similar está relacionado con el sentido de la audición: una región designada como Area 22, situada cerca de la corteza propiamente auditiva, al ser estimulada eléctricamente, determina también que el animal gire sus ojos en sentido contralateral. El Area 22 establece relación sináptica con la corteza auditiva al igual que el Area 19 conecta con la corteza visual.

La conclusión es que no se puede trazar una línea divisoria entre el lado sensitivo y el lado motor en la organización cerebral. Para expresarlo de otro modo, todas las estructuras neurales están implicadas en la programación y dirección del comportamiento del organismo. De hecho, ésta es la función básica del sistema nervioso y la razón de que la evolución haya favorecido su desarrollo. Evidentemente, algunas estructuras situadas en la red interneural podrían identificarse por sus propiedades como sensitivas; el cuerpo geniculado del tálamo constituye un ejemplo. Las estructuras situadas pocas sinapsis más allá de las neuronas motoras tienden a ser clasificadas como motoras. Esta es la única forma en que tales denominaciones pueden ser aplicadas. La mejor manera de explorar los aspectos motores del sistema nervioso central es comenzar a nivel de la neurona motora, que constituye indudablemente una parte del sistema motor bajo cualquier punto de vista, y luego tratar de trazar las vías cerebrales que actúan sobre ella. Debe tenerse en cuenta que siguiendo tal estrategia se va contra corriente, es decir, en contra del sentido normal del tráfico neural.

El primer eslabón a partir de la neurona motora en dirección proximal está localizado a corta distancia y consiste en una serie de células de menor tamaño que ejercen un marcado control sobre las neuronas motoras típicas. Denominaremos a la suma de las neuronas motoras y al conjunto de células próximas que las controlan "sistema motor inferior", y este sistema lo dividiremos en subunidades funcionales correspondientes a las distintas partes del cuerpo: brazos, piernas, ojos, etcétera, a las que se denomina "aparatos motores locales". Cada aparato local es comparable a un fichero donde se almacenan copias diferentes correspondientes cada una a movimientos posibles de una porción particular del organismo. El cerebro, con su sistema de fibras descendentes, alcanza los niveles inferiores y selecciona la copia adecuada.

¿Dónde se encuentra el origen del sistema descendente? ¿Qué influencias recibe el aparato motor local? Las neuronas motoras están localizadas en la médula espinal, en el cerebro posterior y en el cerebro medio, no hallándose presentes en el cerebro anterior. Aquí haremos únicamente referencia a las proyecciones que convergen en la médula espinal. Tales proyecciones se



TRES ORGANOS DE LOS SENTIDOS (audición, visión y olfacción) mandan su información a la corteza cerebral a través de diferentes vías. La vía auditiva pasa sucesivamente a través de los núcleos cocleares del cerebro posterior, del colliculus inferior del cerebro medio y del cuerpo geniculado medial del tálamo, antes de alcanzar el área auditiva de la corteza cerebral. Las vías de la visión parten de la retina (que es en realidad una parte del cerebro) y siguen luego dos canales diferentes: uno conecta con el cuerpo geniculado lateral, el tálamo y la corteza visual, y el otro se proyecta en el colliculus superior del cerebro medio, en el tálamo y en un área cortical próxima a la corteza visual. En el sistema olfativo, las neuronas receptoras de la mucosa nasal se proyectan sin mediar el tálamo en el bulbo olfatorio, parte de la corteza cerebral. El bulbo se proyecta en la corteza olfativa.

originan en todos los niveles del sistema nervioso central. En la médula espinal, muchas de ellas parten de grupos de células sensitivas secundarias o incluso en el caso de los arcos reflejos monosinápticos, como colaterales de ciertas fibras sensitivas primarias. En el rombencéfalo, las proyecciones tienen su origen, principalmente, en los dos tercios internos de la formación reticular rombencefálica, una región denominada formación reticular magnocelular debido al gran tamaño de sus cuerpos neuronales. En el mesencéfalo, las proyecciones se originan en el colliculus superior y también en una voluminosa masa celular denominada núcleo rojo. En general, estos tres sistemas de fibras descendentes dirigidas hacia la médula espinal (reticuloespinal, tectoespinal y rubroespinal) deben ser considerados como portadores de información –órdenes, si se prefiere– que parten de amplias regiones del cerebro. El colliculus superior recibe impulsos no sólo del nervio óptico, sino también de extensas regiones de la corteza cerebral, incluyendo, entre otras, la corteza visual. El núcleo rojo recibe primariamente impulsos del cerebelo y de la corteza motora.

La formación reticular es particularmente importante como lugar de convergencia de información de origen disperso. Más arriba, habíamos comentado este hecho al hablar de los sistemas ascendentes, siendo también válido en el contexto de las vías descendentes. Una neurona representativa de este sistema ha sido esquematizada en la ilustración inferior de la página 68. La actividad eléctrica de estas neuronas fue registrada por Giuseppe Moruzzi, de la Universidad de Pisa, y por otros investigadores. Tales neuronas, situadas en la formación reticular rombencefálica, responden al parecer a impulsos procedentes de grupos de neuronas sensitivas secundarias de la médula espinal. Un destello de luz, sin embargo, puede provocar también descargas en dichas neuronas, puesto que la información sobre tal fenómeno puede alcanzar la formación reticular a través de una vía descendente originada en el colliculus superior. Dichas células pueden incluso responder a mensajes procedentes del cerebelo, del neocórtex o de la formación reticular mesencefálica. En resumen, una gran cantidad de información heterogénea converge en estas células. La formación reticular debe integrar la información que asciende al cerebro o desciende de él y mandar impulsos a través de fibras reticuloespinales a las interneuronas espinales o incluso, aunque es poco frecuente, a las neuronas motoras directamente. Quizás el lector oirá de nuevo la protesta del ingeniero comentando la falta de sentido que bajo su punto de vista muestra la formación reticular.

Resta ahora superponer a los sistemas encefaloespinales del cerebro posterior y medio los sistemas descendentes originados en el cerebro anterior. En primer lugar, básicamente, todas las áreas del neocórtex se proyectan en la zona externa del cuerpo estriado. La disposición es topográfica: la corteza sensitiva somática se proyecta en una zona del estriado distinta de la que recibe la proyección visual, la proyección auditiva, las proyecciones de las áreas de asociación o las correspondientes a la corteza motora. Una proyección masiva del estriado converge en el globus pallidus (o pálido), la parte interna del cuerpo estriado. Hay muchas menos neuronas en el globus pallidus que en el estriado, por lo que este sistema debe ser considerado como una especie de filtro.

A partir del globus pallidus la vía continúa en sentido descendente formando el haz denominado ansa lenticularis; no obstante, una parte importante del ansa lenticularis se incurva en sentido contrario y entra en la parte superior del núcleo ventral. Esta masa celular del tálamo, como ya se ha indicado, recibe los dos lemniscos mayores de sensibilidad somática, el lemnisco medio y el tracto espinotalámico, y los proyecta a la corteza de sensibilidad somática. No obstante, sólo la parte posterior del núcleo ventral es una estación de sensibilidad somática; la parte más anterior del mismo grupo celular recibe dos grandes sistemas: el ansa lenticularis y la proyección proximal del cerebelo, el branchium conjunctivum. A su vez, esta región anterior se proyecta sobre el neocórtex, pero no lo hace sobre un área sensitiva, sino sobre la corteza motora.

Las alteraciones patológicas de este circuito causan graves trastornos en los movimientos corporales. Una de tales alteraciones patológicas implica una conexión distinta a la que se establece con la corteza cerebral. Procede de un grupo celular del cerebro medio cuyas neuronas están pigmentadas; en el hombre muestran un color negro incluso en preparaciones no teñidas. Por esta razón, dicho grupo celular fue denominado a finales del siglo XVIII substantia nigra, es decir, substancia negra. Alteraciones importantes de las neuronas que poseen este pigmento negro causan la enfermedad conocida como parkinsonismo. El trastorno se caracteriza por una rigidez muscular que dificulta grandemente los movimientos y se delata por una faz inexpresiva como si se tratara de una máscara. Se observa además un temblor típico, de baja frecuencia, casi rotatorio, que afecta a los brazos y a las manos. La primera queja del paciente, sin embargo, es la dificultad para iniciar los movimientos voluntarios. El paciente desea por ejemplo ajustarse el traje pero, por algún motivo, no puede iniciar el movimiento.

El cuerpo estriado debe considerarse, pues, como un elemento importante en el control de los movimientos corporales. En un sentido amplio puede entenderse como una más entre las estructuras cerebrales que dirigen sus impulsos hacia las neuronas motoras. El cuerpo estriado, no obstante, no puede influir directamente sobre tales neuronas, ni incluso afectar los grupos neuronales que las controlan. Hemos mencionado antes que una parte de las fibras del ansa lenticularis cambia de sentido dirigiéndose al núcleo ventral del tálamo. El resto del ansa lenticularis continúa en dirección distal, pero no llega más allá del límite caudal del cerebro medio. La neurona de la citada ilustración representa a un grupo de varios miles de neuronas que integran el núcleo denominado pedunculopontino. Este núcleo forma parte de la formación reticular mesencefálica. A partir de este punto, la vía descendente resulta difusa. La formación reticular ofrece una enorme dificultad tanto para el análisis anatómico como funcional.

Las proyecciones de la corteza al estriado no son, en absoluto, las únicas fibras que abandonan la región cortical. Como ya hemos mencionado, algunas de las fibras procedentes del neocórtex terminan en varios núcleos talámicos, y a la inversa, proyecciones del tálamo terminan en la corteza. Otras fibras del neocórtex penetran en el cerebro medio para alcanzar el colliculus superior, núcleo rojo y formación reticular mesencefálica. Otro grupo procedente de todas las regiones del neocórtex establece sinapsis en la protuberancia, una parte del cerebro medio que, a su vez, se proyecta en el cerebelo. El resto de las fibras que abandonan la corteza y se extienden más allá de la protuberancia se originan principalmente en la corteza motora. Algunas de ellas no van más lejos de la formación reticular rombencefálica; otras alcanzan todos los niveles de la médula espinal.

Estas últimas fibras que constituyen el tracto corticoespinal son particularmente importantes. Un hecho notable en sí mismo es su trayectoria desde la corteza a la médula espinal, puesto que las fibras que descienden del cuerpo es-

triado no llegan más allá del cerebro medio. Otro hecho digno de mención lo constituye el que un cinco por ciento de las fibras corticoespinales establecen sinapsis directamente con neuronas motoras. Resulta sorprendente que estas fibras pasen por alto otras sinapsis como las de los grupos neuronales del aparato motor local y establezcan contacto de forma preferencial con las neuronas motoras que inervan la musculatura de las extremidades. Sin duda, la existencia del tracto corticoespinal explica el hecho de que todas las áreas de la corteza cerebral motora con una estimulación eléctrica mínima evoquen movimientos corporales en condiciones experimentales. La explicación radica en el hecho de que entre todas las áreas de la corteza cerebral es la corteza motora la que dista el menor número de sinapsis de las neuronas motoras.

Los sistemas motores, prácticamente, desafían el análisis desde el punto de vista de la conducta volitiva, en oposición a la conducta involuntaria. Consideremos la frustración común en el jugador de tenis cuando, después de sentirse satisfecho al devolver brillantemente la pelota, concluye que fue cuestión de suerte al fallar a continuación otra pelota con una trayectoria similar. Ciertamente, cuando un movimiento voluntario complejo es ejecutado con éxito, ¿merece por ello la persona que lo realiza crédito alguno?

A pesar del enigma que representa el control voluntario, la experiencia subjetiva de los actos voluntarios ha dado el nombre al sistema motor que inerva la musculatura esquelética: se trata del sistema nervioso somático o voluntario en contraposición al sistema nervioso involuntario o autónomo que inerva las glándulas y la musculatura lisa de las vísceras. Un malentendido está implícito en esta última nomenclatura al igual que en la primera. Nos referimos al término autónomo que significa "auto-gobierno". Pero el sistema nervioso denominado autónomo no se autogobierna en absoluto; sus funciones se hallan integradas con los movimientos voluntarios, así como con las motivaciones y afectos. En definitiva, sus raíces están en el cerebro: las experiencias propias de cada momento dictan no sólo las contracciones de la musculatura esquelética, sino importantes cambios funcionales en los órganos internos del cuerpo. El término autónomo, no obstante, ha sido aceptado en el mundo de habla inglesa y española. Otras lenguas usan denominaciones distintas. En alemán se habla de *das viszerale Nervensystem*; en francés, de *le system nerveux vegetatif.*

La periferia inervada por el sistema nervioso autónomo ha sido representada en la última ilustración de este artículo por un órgano hueco de forma tubular. Puede tratarse del tracto intestinal, la vejiga urinaria, un bronquio o una arteria; básicamente, todos ellos estructuras tubulares en las que el grosor de la pared viene determinado por el número de capas de musculatura lisa. La inervación motora de dicha musculatura (o de las glándulas) utiliza dos neuronas. La primera se halla situada en el sistema nervioso central y posee un axón más bien delgado que establece sinapsis en la periferia con una segunda neurona, situada a menudo en un ganglio. La segunda neurona a su vez manda un axón al tejido visceral efector.

En el cerebro, las neuronas que modifican específicamente la actividad del sistema nervioso autónomo parecen estar concentradas en el hipotálamo. La evidencia en este sentido resulta clara: Cuando el hipotálamo de la mayoría de los animales, haciendo especial énfasis en el hombre, es destruido súbitamente se provoca la muerte del animal con notables trastornos de lo que Claude Bernard denominó medio interno, un término que abarca los líquidos corporales y las funciones de varios órganos, produciéndose cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, etcétera. Los neurocirujanos que deben operar cerca del hipotálamo siempre tienen la preocupación de evitar la mínima injuria sobre esta estructura. En ocasiones, después de realizar con éxito una intervención quirúrgica en el cerebro en la que aparentemente no se produjo el más mínimo daño en el hipotálamo, los pacientes mueren por hipertermia (una elevación aguda de la temperatura corporal). Por otra parte, cuando se produce una lesión masiva en el hipotálamo, pero se desarrolla lentamente, por ejemplo, un tumor de crecimiento lento, puede que no se produzcan efectos dramáticos en absoluto. Ocurre como si existiera una cadena de control en el sistema nervioso autónomo, o, como Bernard lo expresó, un automatismo con varios niveles: de modo que cuando el hipotálamo es destruido lentamente, otras regiones cerebrales situadas por debajo del mismo pueden mantener la estabilidad del medio interno, dentro de estrechos límites.

Todo ello concuerda con las observaciones sobre los circuitos del sistema nervioso autónomo. Recientemente, se ha demostrado la existencia de fibras que pasan sin interrupción desde el hipotálamo a las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo de la sustancia gris de la médula espinal. No obstante, constituyen sólo una pequeña minoría de las fibras que salen del hipotálamo. Esta estructura no posee nada semejante al tracto corticoespinal para mandar información a los niveles inferiores. En lugar de ello, la mayoría de sus fibras sólo llegan al cerebro medio donde conectan con neuronas de la formación reticular. De hecho, las vías descendentes que conectan con neuronas motoras del sistema autónomo están interrumpidas en distintos niveles. En cada interrupción nueva información alcanza las vías descendentes. Este tipo de organización resulta muy conveniente para el control nervioso de las funciones vegetativas, pues la vida depende de la inervación de las vísceras, constituyendo el resto de las funciones nerviosas un lujo biológico. Los organismos vivos deben funcionar bajo el principio de que ninguna excitación individual afecte marcadamente al sistema. De hecho, la convergencia de información sobre las neuronas motoras puede ser tan característica del sistema nervioso autónomo como del somático.

En relación con las influencias nerviosas que finalmente actúan sobre los tejidos efectores de las vísceras, ¿cuáles son los mecanismos de control? Más específicamente, ¿cuáles son las proyecciones sobre el hipotálamo? La última figura del artículo muestra la entrada de impulsos procedentes de una célula de la formación reticular mesencefálica, la cual, a su vez, conecta con una fibra del tracto espinotalámico. De esta forma, el hipotálamo controlaría el estado del me-

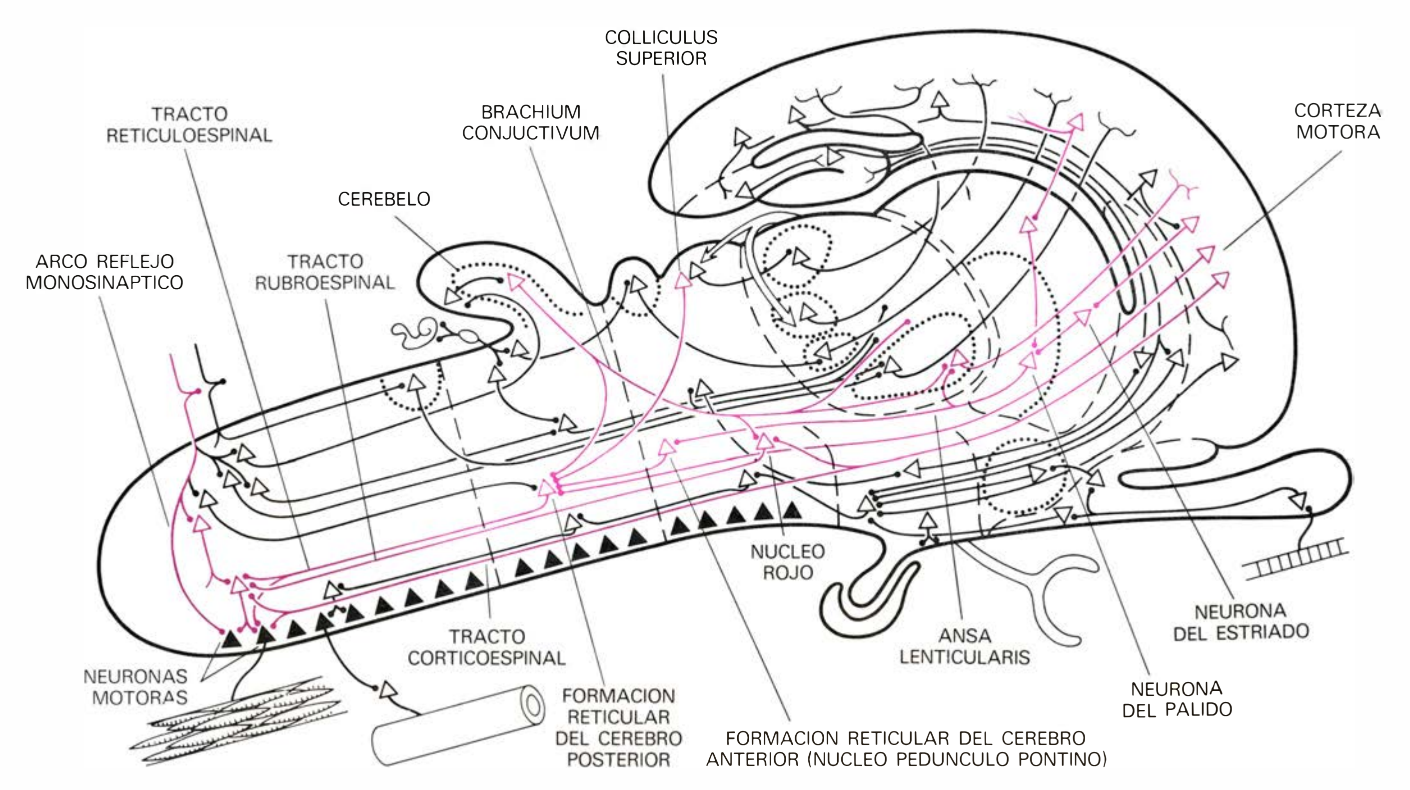
dio interno. La investigación de otras proyecciones que actúan sobre el hipotálamo ha conducido a estudiar las implicaciones del tejido cerebral relacionado con la conducta afectiva y la motivación. En este dominio, determinados cambios de humor, tales como sensaciones de angustia o de miedo irracional, se producen entre los síntomas de los ataques epilépticos. La existencia de tales influencias sobre el hipotálamo no debe sorprender, pues es conocido el hecho de que las emociones y la motivación determinan cambios viscerales y endocrinos.

Parece fuera de duda que la influencia más importante que se ejerce sobre el hipotálamo a partir de los hemisferios cerebrales deriva del hipocampo y de la amígdala. Tal influencia es compartida con muy pocas regiones de los hemisferios cerebrales. Por esta razón está justificado referirse conjuntamente al hipotálamo y a la amígdala; ellos son los principales componentes del denominado sistema límbico. En la postrera ilustración se señala la presencia de un sistema de doble dirección que se incurva a lo largo del borde del neocórtex desde el hipocampo al hipotálamo. Este haz es el fórnix y delimita el borde libre del manto cerebral. Tanto en el gato como en el mono, dos tercios, aproximadamente, de las fibras que abandonan el hipocampo se proyectan directamente en el hipotálamo. El tercio restante establece sinapsis en el septum, a partir del cual, como muestra la figura, las fibras se proyectan de nuevo sobre el hipotálamo.

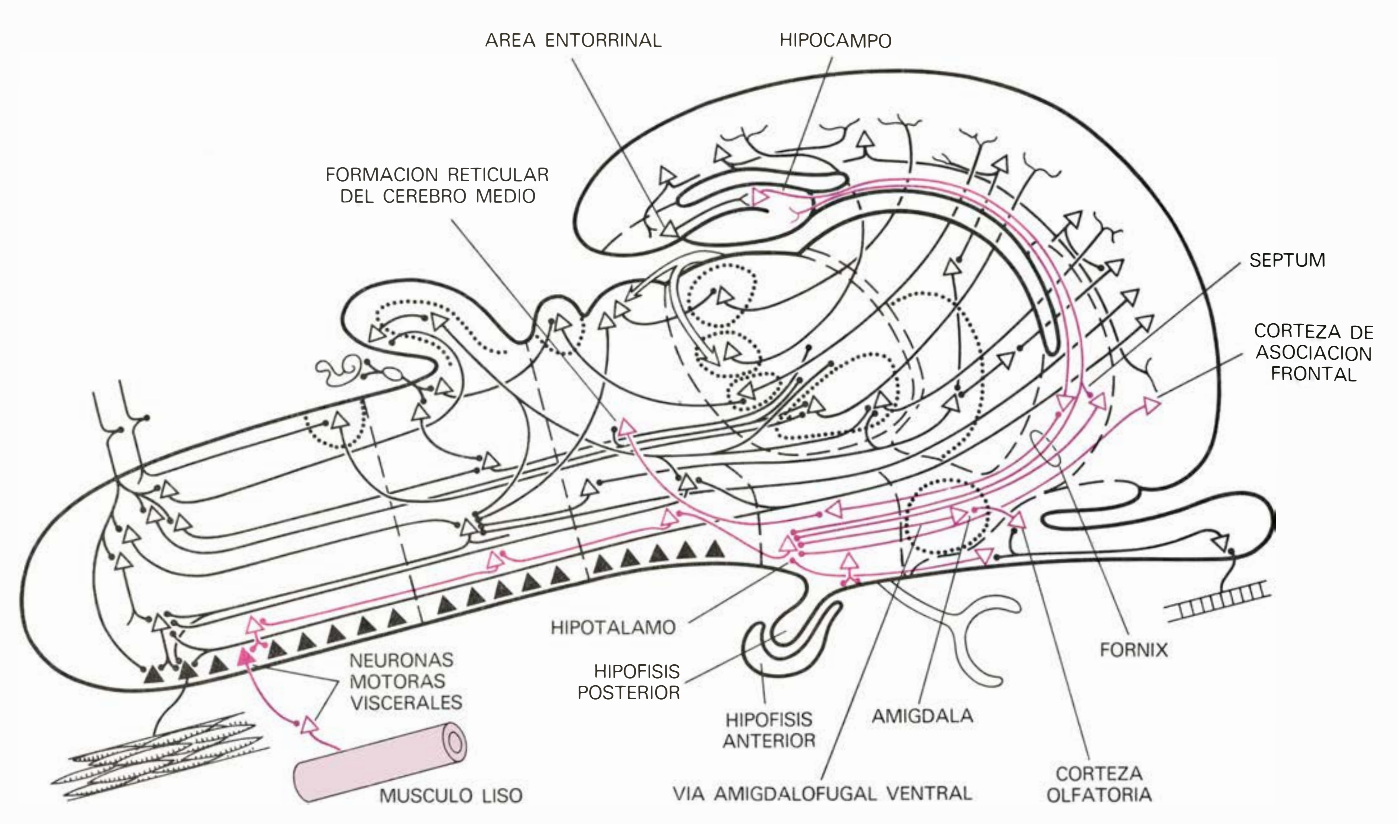
Hemos mencionado que el hipocampo constituye el destino para una serie de proyecciones dirigidas al neocórtex. Resulta pues evidente al trazar las vías de control motor visceral, al igual que en el control motor somático, que si el trazado se realiza en sentido contrario a la dirección de transmisión del impulso, siempre quedan implicadas porciones mayores de la red interneural. Claro está que existe una diferencia. A partir de una determinada área del neocórtex, por ejemplo la corteza visual primaria, el camino hacia el hipocampo debe pasar con interrupciones a través de una serie de áreas intermedias neocorticales. El final de la vía neocortical se encuentra en el área entorrinal, una región del cortex cerebral adyacente al hipocampo y con una estructura intermedia entre la de éste y el neocórtex. A partir de aquí, un eslabón final completa la vía hacia el hipocampo. Sin embargo, la situación es muy diferente en la vía que llega al estriado procedente de diferentes áreas neocorticales. Siempre se trata de proyecciones ininterrumpidas.

Consideremos ahora la amígdala. Aunque su arquitectura celular es muy distinta de la del hipocampo, también dirige una gran proporción de sus fibras hacia el hipotálamo. Por su parte, la amígdala es la receptora de fibras procedentes de una zona del neocórtex sinápticamente alejada de cualquier campo sensitivo primario. Recibe también fibras originadas en la corteza olfativa. En efecto, se trata del área entorrinal. Además, una parte de la amígdala recibe fibras del bulbo olfatorio. En la olfacción, por tanto, la transmisión de los datos sensoriales al sistema límbico es directa. ¿A qué se debe este hecho? ¿Por qué la olfacción se comporta de manera distinta de los demás sentidos?

Una respuesta posible radica en el hecho probable de que el olfato fuera el primer sentido que apareció en la evolución con capacidad para detectar cambios del medio a distancia. Constituyó, tal vez, el primer sistema mediante el cual los animales que se desplazaban libremente pudieron detectar la presencia de alimentos o identificar miembros de la propia especie o de otras. Quizás el sistema olfativo, habiéndose desarrollado en primer lugar, estableció conexiones directas. Otra respuesta posible,



LAS NEURONAS MOTORAS del cerebro y de la médula espinal (*triángulos sombreados*) reciben información de múltiples canales que convergen en ellas. La neurona motora recibe información de una neurona sensitiva primaria, de un grupo de células sensitivas secundarias de la médula espinal, de la formación reticular del tronco cerebral, del núcleo rojo del cerebro medio y de la corteza motora del cerebro anterior. El núcleo rojo y la formación reticular reciben información de una gran variedad de fuentes. Las neuronas motoras muestran un ejemplo de convergencia especialmente sorprendente: todo el neocórtex, que incluye la sensibilidad auditiva, visual y somática, el campo motor y otras áreas, envía proyecciones al cuerpo estriado. Esta masa celular proyecta sus fibras en la formación reticular que actúa sobre las neuronas motoras. Una segunda vía que parte del cuerpo estriado realiza una función de realimentación: manda sus fibras hacia la región del tálamo que se proyecta sobre la corteza motora.



CENTRO DE CONEXIONES DE CIRCUITOS del hipotálamo, que regula las actividades de las glándulas y musculatura lisa (musculatura involuntaria de las vísceras) a través del sistema nervioso autónomo y del complejo hipofisario. El hipotálamo recibe proyecciones del hipocampo y de la amígdala, que son los principales componentes del denominado sistema límbico. Impulsos procedentes del hipotálamo derivan de la formación reticular. Otra fuente de impulsos es el córtex frontal en la porción más anterior de los hemisferios cerebrales. Al sistema límbico van a parar vías procedentes de la corteza cerebral, entre ellas proyecciones de la corteza olfativa. Las conexiones dan una idea somera de la arquitectura cerebral.

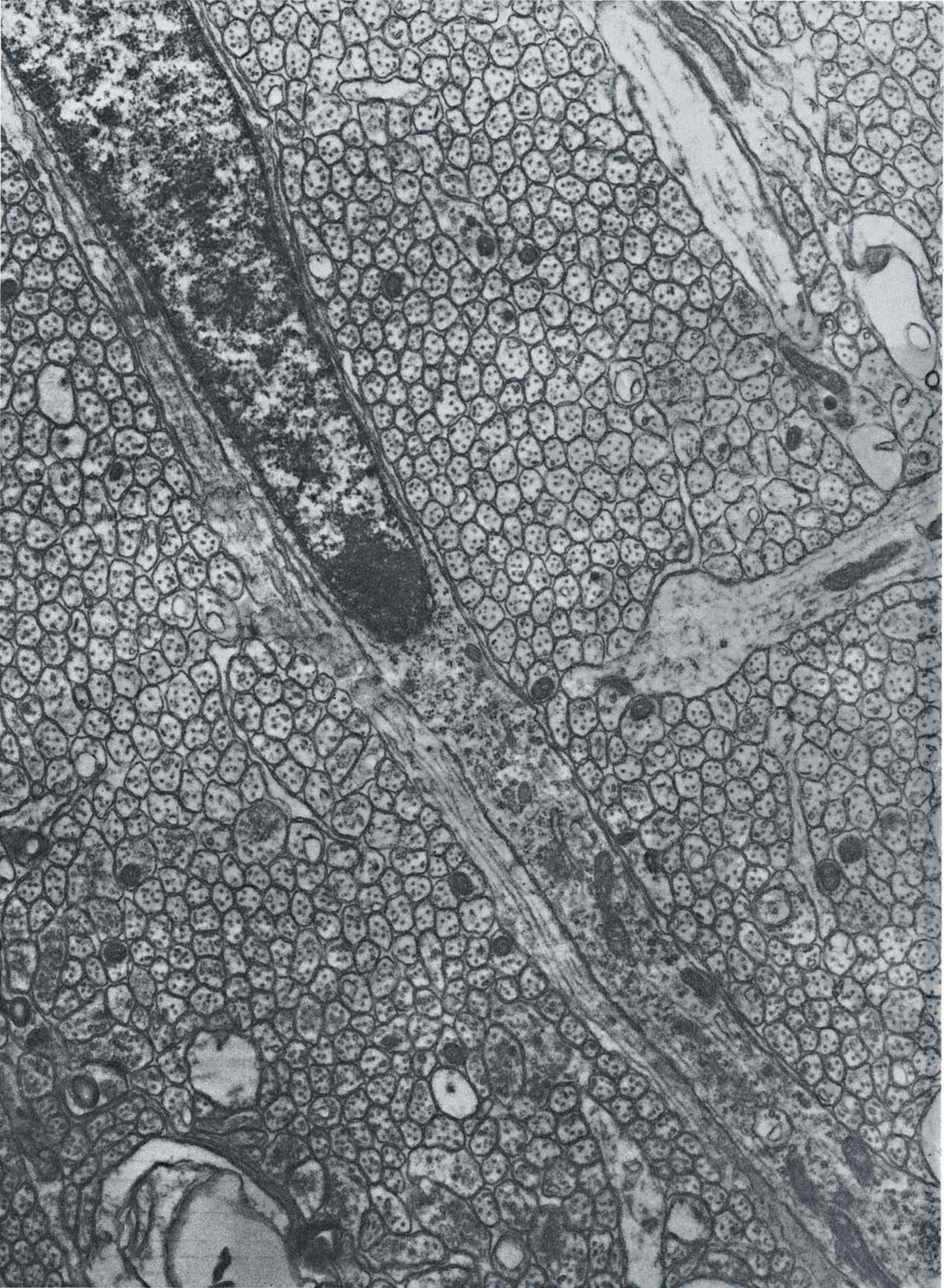
que no contradice a la primera, se basa en el hecho de que el reconocimiento visual de un objeto (por citar un ejemplo) supone una elaboración compleja: a partir de los datos sensoriales debe formarse una representación desprovista de una serie de circunstancias tales como el ángulo de visión, la distancia o la iluminación. ¿Cómo podría ser reconocido un objeto si no fuera comparado con experiencias previas? Incluso en el caso más simple, por ejemplo en el reconocimiento de un perfil (un pez viendo el flanco de otro), o un punto que se desplaza (una rana siguiendo una mosca), se requiere la preservación de las relaciones topológicas de la retina. La olfacción, por el contrario, funciona simplemente como un discriminador de gradientes de intensidad. En definitiva, la olfacción al dirigir la conducta con la finalidad primordial de lograr la supervivencia, carece de la complejidad de computación inherente a la visión y otros órganos sensoriales.

Ciertamente, argumentos de este tipo pueden no ser totalmente convincentes. Si el sistema límbico requiere la proyección neocortical visual, auditiva y de sensibilidad somática y, por tanto, una cascada de reelaboración de datos que originalmente fueron sensitivos, ¿por qué no ocurre igual con el estriado? y ¿por qué el estriado recibe, además, información tanto de las áreas sensitivas primarias como de varias áreas de asociación en las cuales los datos corticales primarios experimentan transformaciones sucesivas? Quizás el centro de la dificultad estribe en el misterio que encierra toda estructura cerebral a la que llega de una forma u otra información procedente de toda o de casi toda el área neocortical. Caracterizar tal información parece imposible y de igual forma resulta difícil imaginar qué hace tal estructura con la información recibida. Existen varias regiones del sistema nervioso central con estas características: el sistema límbico, el estriado, la protuberancia (y a través de ella el cerebelo) y el colliculus superior.

Al final de esta visión panorámica de la organización del sistema nervioso central hay que reconocer sus inevitables limitaciones. En primer lugar, quizá no muestre la complejidad real de los circuitos neuronales; si todos los sistemas conocidos de conducción hubieran sido mencionados, las ilustraciones del artículo se habrían convertido en un laberinto indescifrable. Por ejemplo, no nos hemos referido a la protuberancia aunque tal estructura recibe una gran cantidad de proyecciones de todo el neocórtex y envía un enorme número de conexiones al cerebelo. El trazado de tales proyecciones hubiera cruzado distintos sistemas ascendentes y descendentes en el cerebro posterior.

En segundo lugar, pueden establecerse pocas diferencias entre proyecciones constituidas por millones de fibras y aquellas que sólo están formadas por una fracción de dicho número. Ocurre, por ejemplo, que las fibras espinotalámicas que alcanzan el núcleo ventral del tálamo constan de unos pocos centenares en los primates, mientras que el lemnisco medio está constituido por un millón o más de fibras. No hemos precisado tampoco qué proyecciones cruzan el plano medio y alcanzan el lado opuesto del sistema nervioso central y cuáles permanecen en el mismo lado en que se originan. El sistema nervioso central, como el resto del cuerpo, tiene una simetría bilateral. Tales distinciones desempeñan un papel crucial en el diagnóstico clínico.

Debe destacarse, por último, el hecho de que partiendo únicamente de las conexiones cerebrales –es decir, del origen y el destino de varios sistemas de fibras– sólo resulta posible trazar un tosco esbozo de la arquitectura tridimensional de los tejidos situados en el interior del cráneo y de la columna vertebral. Aún sigue inalcanzable el objetivo que ha provocado al hombre durante milenios: desvelar la imagen real del cerebro.



Desarrollo del cerebro

Durante el desarrollo uterino, el cerebro aumenta su número de neuronas a razón de cientos de miles por minuto. Uno de los problemas de la neurobiología radica en cómo las neuronas encuentran su lugar y establecen las conexiones

W. Maxwell Cowan

Los principales cambios que tienen lugar durante el desarrollo embrionario y fetal del cerebro se conocen desde hace casi un siglo, pero se sabe relativamente poco acerca de los acontecimientos celulares subyacentes que dan lugar a partes determinadas del cerebro y sus interconexiones. Lo que sí está claro es que el sistema nervioso se origina a modo de una lámina plana de células en la superficie dorsal del embrión en desarrollo (la placa neural), que este tejido se pliega luego formando una estructura alargada y hueca (el tubo neural) y que del extremo cefálico del tubo emergen tres abultamientos prominentes, prefigurando las tres partes principales del cerebro (el cerebro anterior, el cerebro medio y el cerebro posterior).

Sin embargo, no es en estos cambios de la forma externa del cerebro en desarrollo donde se ha enfocado la atención por parte de los neurobiólogos del desarrollo en los años recientes. Se imponen cuestiones más interesantes. Por ejemplo, ¿cómo se generan los diversos componentes que constituyen las partes principales del sistema nervioso? ¿Cómo llegan a ocupar sus emplazamientos definitivos dentro del cerebro? ¿Cómo llegan a diferenciarse las neuronas y sus células gliales de sostén? ¿Cómo establecen contacto las neuronas de las diferentes partes del cerebro, unas con otras? A pesar del gran esfuerzo de la investigación aún no es posible dar una explicación completa del desarrollo de ninguna parte del cerebro, y mucho menos del cerebro en conjunto. Sin embargo, determinando cuáles son los principales acontecimientos del desarrollo neural, puede empezarse a ver cómo es posible resolver los problemas críticos.

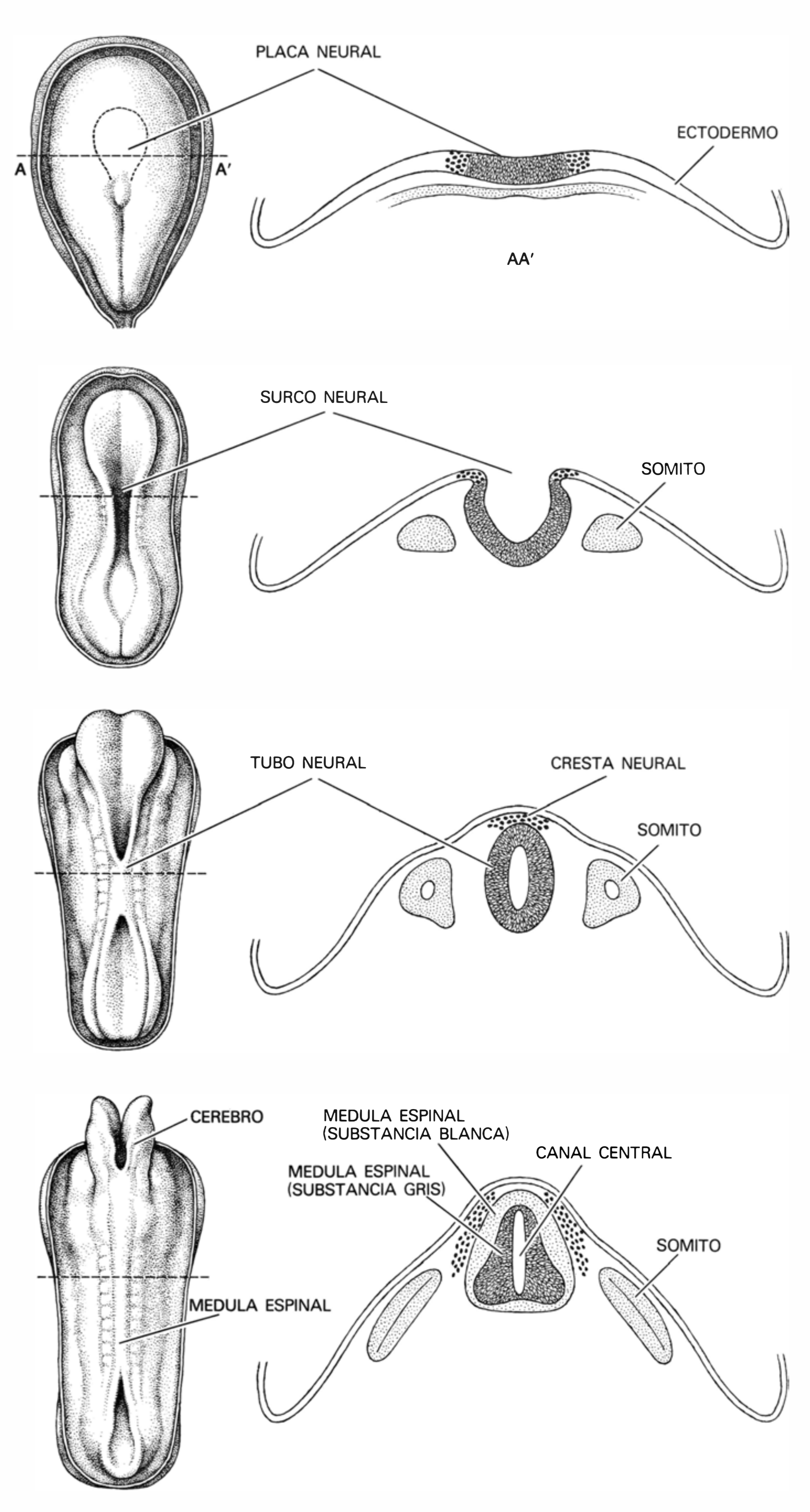
En el desarrollo de cualquier parte del cerebro pueden identificarse ocho fases principales. Por orden de su aparición son: (1) la inducción de la placa neural, (2) la proliferación localizada de células en las diferentes regiones, (3) la migración de células desde la región donde se generan hasta los lugares donde finalmente residen, (4) la agregación de células para formar las partes identificables del cerebro, (5) la diferenciación de las neuronas inmaduras, (6) la formación de conexiones con otras neuronas, (7) la muerte selectiva de ciertas células y (8) la eliminación de algunas de las conexiones formadas inicialmente y la estabilización de otras.

Recibe el nombre de inducción neural el proceso mediante el cual algunas células del ectodermo, o capa externa, del embrión en desarrollo se transforman en el tejido especializado a partir del cual se desarrollan el cerebro y la médula espinal. Se sabe desde los años 1920 que el acontecimiento crítico en la inducción neural es una interacción del ectodermo con una parte de la capa subyacente del tejido denominado mesodermo. La naturaleza de esta interacción queda por dilucidar, pero hay buenas razones para pensar que implica la transferencia específica de sustancias desde el mesodermo al ectodermo, y que como resultado de esta transferencia el tejido ectodérmico queda irreversiblemente comprometido en la formación del tejido neural. Está también claro que la interacción secuencial de las diferentes partes del ectodermo con el mesodermo da como resultado la determinación regional de las partes principales del futuro cerebro y de la médula espinal. La primera parte del mesodermo que se asocia con el ectodermo induce específicamente estructuras del cerebro anterior, la parte siguiente conduce a la formación de estructuras del cerebro medio y posterior, y la última parte que crece bajo el ectodermo es responsable de la ulterior formación de la médula espinal.

Sigue siendo desconcertante cómo se llevan a cabo exactamente estas determinaciones regionales. Los experimentos con células ectodérmicas y mesodérmicas separadas procedentes de embriones de edad apropiada, sugieren que el elemento crítico puede ser la concentración relativa de dos factores que se cree son proteínas con un bajo peso molecular. Una de éstas, el factor neuralizante, parece que "prepara" el ectodermo y asegura su futuro carácter neural; la otra, el factor mesodermizante, se presenta en diferentes concentraciones para determinar las diferencias regionales dentro del ectodermo.

Aunque el esfuerzo más grande se hizo durante los años 1930 y 1940 para aislar los supuestos agentes inductores, está claro retrospectivamente que gran parte del trabajo fue prematuro. Sólo en las dos últimas décadas se han aprendido cosas importantes acerca de la naturaleza de la inducción genética en general, y está aún muy lejos de ser indiscutible el hecho de que los mecanismos inductores que se han identificado en los microorganismos operen de la misma manera en células animales. Hay otra razón por la que el problema de la inducción neural ha demostrado ser tan

MIGRACION DE UNA NEURONA JOVEN desde su lugar de nacimiento, en las profundidades del cerebelo de un feto de mono, hacia su destino final cerca de la superficie externa del cerebro en desarrollo, captada en la microelectrografía de la página opuesta, realizada por Pasko Rakic, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale. La neurona migratoria es la más ancha de las dos bandas diagonales que cruzan la micrografía desde el ángulo superior izquierdo al inferior derecho. El objeto oscuro y oblongo situado dentro de la parte superior de esta banda es el núcleo de la célula nerviosa. La banda más clara y estrecha a lo largo de la parte inferior de la neurona es el proceso elongado de una célula glial, que sirve tanto como estructura de soporte como de guía para la neurona que está migrando. La neurona viaja a través de un denso neuropilo, o fieltro de fibras nerviosas, que discurre en varias direcciones. (La mayor parte de las estructuras circulares de esta imagen, por ejemplo, son las secciones transversales de axones que circulan formando más o menos un ángulo recto con el plano de esta página). Aunque la neurona migratoria está en contacto con millares de procesos celulares, permanece íntimamente asociada en toda su longitud con la célula glial. Aumento: × 25.000.



GENESIS DEL SISTEMA NERVIOSO a partir del ectodermo, o capa celular externa, de un embrión humano durante la tercera y cuarta semanas después de la concepción esbozada en estas cuatro parejas de dibujos, que representan tanto una visión externa del embrión en desarrollo (*izquierda*) como una visión de la sección transversal correspondiente hecha aproximadamente a la mitad de la futura médula espinal (*derecha*). El sistema nervioso central empieza con la placa neural, una lámina plana de células ectodérmicas situada en la superficie dorsal del embrión. La placa se pliega dando una estructura hueca llamada tubo neural. El extremo cefálico del canal central se ensancha para formar los ventrículos. El sistema nervioso periférico deriva en gran parte de las células de la cresta neural y de fibras nerviosas motoras que salen de la parte inferior del cerebro a nivel de cada segmento de la futura médula espinal.

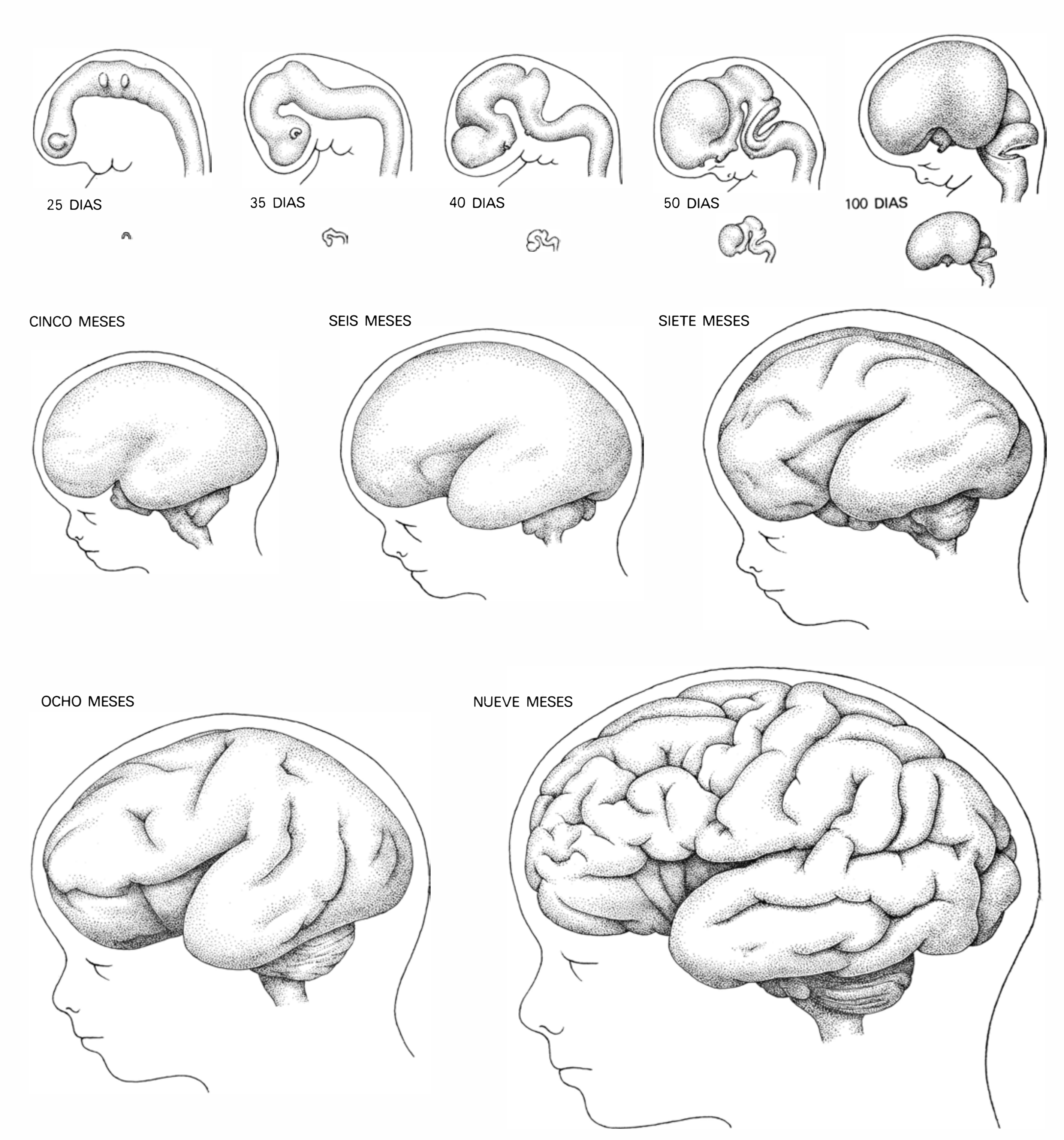
intratable. El único sistema de ensayo apropiado para el estudio de la inducción neural es el ectodermo tomado de embriones de edad apropiada, y como hay un período limitado en el desarrollo en el que el ectodermo es capaz de responder a las señales inductoras pertinentes, es necesario trabajar con cantidades extremadamente pequeñas de tejido. Verdaderamente, el hecho de que ya se haya progresado tanto es un tributo al ingenio y a la destreza experimental de quienes han abordado este problema.

Una vez han sido determinadas las principales regiones del sistema nervioso en desarrollo, sus potencialidades devienen progresivamente limitadas al avanzar el desarrollo. Por ejemplo, todo el extremo cefálico de la placa neural constituye inicialmente un campo de cerebro anterior-área ocular a partir del que se desarrollan tanto el cerebro anterior como la parte neural del ojo. Si se extrae una pequeña porción de tejido ectodérmico en esta fase, el defecto es rápidamente reemplazado por la proliferación de las células vecinas, y el desarrollo tanto del cerebro anterior como del ojo continúa normalmente. Si se practica la misma operación en una fase un poco más tardía, queda un defecto permanente o bien en el cerebro anterior o bien en el ojo, dependiendo de la localización de la porción de tejido extraído. En otras palabras, en esta fase más tardía es posible identificar un campo de cerebro anterior que dará lugar a estructuras definitivas del cerebro anterior, y un campo ocular que formará solamente la parte neural del ojo.

En fases aún más avanzadas, las regiones específicas del cerebro anterior quedan delimitadas dentro del campo global del mismo. Con la ayuda de diversas técnicas de marcado de células ha sido posible construir "mapas de destino" que definen con bastante precisión la distribución final de las células en cada parte del campo del cerebro anterior precoz [*véase la ilustración de la página 76*]. Se desconocen los factores que conducen a esta progresiva delimitación de unidades cada vez más pequeñas, que dan lugar a partes específicas del cerebro, pero no es irrazonable suponer que cuando se sepa más acerca de la diferenciación celular en general, el problema se clarificará.

A partir de los estudios sobre embriones de anfibios parece que el número de células de la placa neural es relativamente pequeño (del orden de 125.000) y que este número no cambia mucho durante la formación del tubo neural. Sin embargo, una vez que el tubo neural se

ha cerrado, la proliferación celular tiene lugar a paso ligero, y pronto la capa única de células epiteliales que formaban la placa neural se transforma en una lámina epitelial bastante gruesa en la que los núcleos celulares se localizan a diversos niveles. El examen microscópico de las células, con la ayuda en ciertos casos del uso de timidina marcada radiactivamente, un precursor específico del ADN, ha establecido que todas las células de la pared del tubo neural son capaces de proliferar y que la característica apariencia "pseudoestratificada" del epitelio puede atribuirse al hecho de que los núcleos de las células están a distintos niveles. Los núcleos sintetizan ADN mientras están en las partes profundas del epitelio, y entonces migran hacia la superficie ventricular y retraen sus procesos periféricos antes de dividirse. Des-



DESARROLLO DEL CEREBRO HUMANO, visto lateralmente en esta secuencia de dibujos, que muestran una sucesión de fases embrionarias y fetales. Los dibujos de la secuencia principal (*abajo*) están todos reproducidos a la misma escala: aproximadamente cuatro quintos del tamaño en vivo. Los cinco primeros estadios están aumentados a un tamaño común arbitrario con el fin de clarificar sus detalles estructurales (*arriba*). Las tres partes principales del cerebro (el cerebro anterior, el cerebro medio y el cerebro posterior) se originan a modo de abultamientos prominentes en el extremo cefálico del joven tubo neural. En los seres humanos, los hemisferios cerebrales terminan por crecer por encima del cerebro medio y del cerebro posterior, y también cubren parcialmente el cerebelo. Las circunvoluciones e invaginaciones de la superficie del cerebro aparecen hacia la mitad del embarazo. Considerando que el cerebro humano desarrollado contiene del orden de cien mil millones de neuronas y que prácticamente no se añaden neuronas después del nacimiento, puede calcularse que las neuronas deben generarse en el cerebro a un ritmo promedio de más de 250.000/min.

pués de la mitosis (la división celular), las células hijas forman de nuevo sus procesos periféricos, y sus núcleos regresan a la parte más profunda del epitelio antes de entrar de nuevo en el ciclo mitótico. La migración de los núcleos de las neuronas en proliferación es característica de células epiteliales de este tipo. Después de que las células han pasado por un cierto número de estos ciclos (número que varía de una región a otra y, dentro de una misma región, de una población a otra) pierden aparentemente su capacidad para sintetizar ADN, y migran fuera del epitelio para formar una segunda capa celular adyacente a la zona ventricular. Las células que constituyen este manto o capa intermedia son neuronas jóvenes, que nunca vuelven a dividirse, y precursores de las células gliales, que conservan su capacidad de proliferación durante toda la vida.

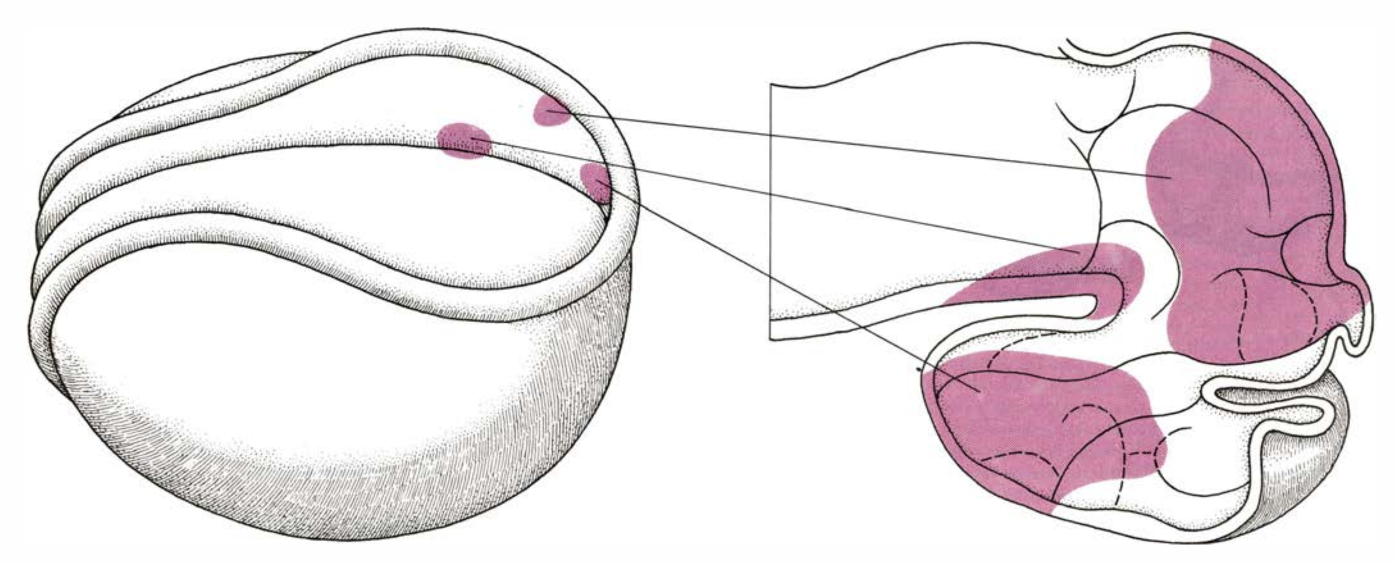
Aunque no se conoce qué es lo que pone en marcha y detiene el mecanismo de proliferación en cualquier región del sistema nervioso, está claro que los instantes relativos en los que las diferentes poblaciones celulares dejan de dividirse están rígidamente determinados, y ahora hay considerables pruebas para sugerir que ésta es una fase crítica en la vida de todas las neuronas. No sólo parece que la retirada de una célula del ciclo mitótico dispara su subsiguiente migración hacia el interior de la capa intermedia, sino que también parece que la célula adquiere al mismo tiempo un "domicilio" definitivo, en el sentido de que si se conoce su "fecha de nacimiento" (definida como el momento en que la célula pierde su capacidad de síntesis de ADN), es posible predecir dónde residirá finalmente. Además, en ciertos casos parece que la pauta de conexiones que la célula terminará formando queda también determinada en este momento.

A partir de experimentos en los cuales se han administrado pequeñas cantidades de timidina marcada radiactivamente a los embriones (o, en el caso de los mamíferos, a sus madres embarazadas), los investigadores conocen ahora las fechas de nacimiento de las células de muchas partes del cerebro para un cierto número de especies distintas. Partiendo de estos estudios es ahora posible hacer diversas generalizaciones acerca de las pautas que gobiernan la proliferación celular en el cerebro. En primer lugar, las neuronas mayores, incluyendo la mayoría de las células cuyos procesos se extienden a distancias considerables, tales como las células de la retina que se proyectan a los centros visuales del cerebro, son las que se generan normalmente antes que las neuronas más pequeñas, cuyas fibras están confinadas a la región del cuerpo celular. En segundo lugar, la secuencia de la proliferación celular es característica para cada región del cerebro. Por ejemplo, en la corteza cerebral las primeras células que se retiren del ciclo de proliferación ocuparán con el tiempo las capas corticales más profundas, mientras que las que se generen en momentos sucesivamente posteriores formarán las capas progresivamente más superficiales de la corteza.

Por otro lado, en la retina neural (que es de hecho una extensión del cerebro) la secuencia de la proliferación celular es esencialmente a la inversa: las primeras poblaciones celulares generadas (las células ganglionares) migran hacia la capa más superficial de la retina, y las poblaciones celulares siguientes ocupan capas progresivamente más profundas. En otras regiones del cerebro las secuencias son más complejas, pero en cada región es evidente que las células que ocupan posiciones similares se generan siempre en el mismo momento; a la inversa, las células generadas en momentos diferentes invariablemente van a residir a diferentes zonas dentro de la región. Una tercera generalización que puede hacerse es que en la mayoría de partes del cerebro, las primeras células de sostén que se forman aparecen aproximadamente al mismo tiempo que las primeras neuronas, pero, como norma, la proliferación de células gliales continúa durante un período mucho más largo.

El número de neuronas inicialmente formadas en cualquier región del cerebro viene determinado por tres factores. El primer factor es la duración del período proliferativo en conjunto; en las regiones estudiadas hasta la actualidad, se ha encontrado que varía desde unos pocos días hasta varias semanas. El segundo factor es la duración del ciclo celular; en los embriones jóvenes normalmente es del orden de unas pocas horas, pero al avanzar el desarrollo puede llegar a ser de cuatro o cinco días. El tercer factor es el número de células precursoras de las que deriva la población neuronal.

Ahora se dispone de diversos métodos para determinar la duración del período proliferativo y la duración del ci-



DERIVACION de cada una de las tres regiones principales del cerebro, que puede seguirse marcando diferentes regiones de la placa neural de un animal de experimentación durante un estadio embrionario muy precoz con la ayuda de diversas técnicas de marcado celular. En esta demostración de cómo se construyen estos "mapas de destino" se han marcado tres regiones de la placa neural de un embrión joven de ajolote, un anfibio de considerable tamaño (*izquierda*). Las posiciones finales de las células de las regiones marcadas se representan luego tal como se verían en una sección sagital del cerebro en una fase tardía del desarrollo embrionario (*derecha*). Esta ilustración es una adaptación del trabajo de D.C.-O. Jacobson, de Uppsala.

clo celular, pero, con la excepción de unos pocos casos, no es posible estimar la magnitud del grupo de células precursoras. Parte del motivo de esta dificultad es que en el momento presente es imposible seguir el destino de células individuales en el cerebro de los mamíferos en desarrollo, cosa que se ha hecho en el caso de los sistemas nerviosos mucho más simples de ciertos invertebrados. En estos organismos, los embriones son a menudo muy transparentes, y se puede seguir a las células individuales a través de diversas divisiones mitóticas con la ayuda de un microscopio fotónico equipado con óptica de contraste interferencial. En otros casos, las células precursoras de estos organismos pueden ser tan grandes que permitan marcarlas fácilmente por medio de inyección intracelular de moléculas marcadoras, como la peroxidasa de rábano; si el marcador no se degrada, puede distribuirse por toda la progenie celular, por lo menos durante diversas generaciones celulares.

Como la mayoría de las neuronas se generan en o junto al forro ventricular del tubo neural y finalmente pasan a reposar a cierta distancia de esta capa, tienen que pasar a través de, por lo menos, una fase de migración después de abandonar el ciclo proliferativo. Hay algunas situaciones en las que las células emigran de la zona ventricular, pero continúan proliferando. Esto se suele observar en una región especial que se encuentra entre las zonas ventricular e intermedia, conocida como la zona subventricular. Esta capa, que es particularmente prominente en el cerebro anterior, da lugar a muchas de las neuronas más pequeñas en algunas de las estructuras profundas del hemisferio cerebral (los ganglios basales), a ciertas pequeñas neuronas corticales y a muchas de las células gliales de la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente. En el cerebro posterior, algunas de las células de la región subventricular correspondiente sufren una segunda migración para colocarse bajo la superficie del cerebelo en desarrollo, donde establecen una zona proliferativa especial conocida como la capa granular externa. En el cerebro humano, la proliferación continúa en esta capa durante varias semanas y da lugar a la mayoría de las interneuronas de la corteza cerebelar, incluyendo los miles de millones de neuronas conocidas como granos, que son una característica distintiva del cerebelo. Con éstas y algunas otras excepciones, la mayoría de migraciones de las neuronas implican el movimiento de células postmitóticas.

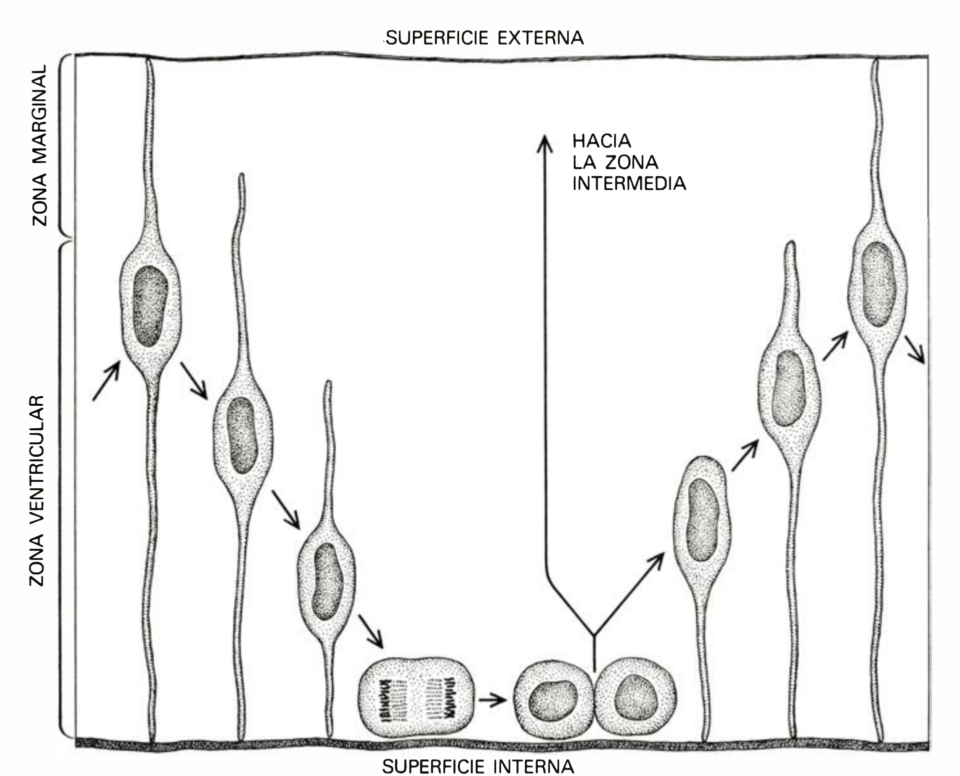
El proceso de la migración neuronal parece ser ameboide en la mayoría de los casos. Las células que migran extienden un proceso conductor que se adhiere a algún substrato apropiado; el núcleo fluye o es atraído hacia el proceso, y entonces se retrae el proceso que queda por detrás del núcleo. Es un procedimiento bastante lento, siendo la tasa de migración promedio del orden de una décima de milímetro por día. En unos pocos casos la célula como conjunto no migra. En su lugar empieza a formar algunos de sus procesos en un estadio precoz de su desarrollo, y más tarde el cuerpo celular empieza a moverse cada vez más lejos de los primeros procesos, que permanecen básicamente donde se originaron.

Como las neuronas suelen migrar distancias considerables, sería interesante saber a qué tipos de indicación direccional responden. Sobre todo, ¿cómo saben cuándo cesar la migración y empezar a agregarse con otras neuronas del mismo tipo? Se sabe desde hace cierto tiempo que hay células gliales especializadas dentro del cerebro en desarrollo cuyos cuerpos celulares se sitúan dentro de la zona ventricular y cuyos procesos se extienden radialmente hacia la superficie. Como estas células aparecen en una fase precoz del desarrollo y persisten hasta cierto tiempo después de haber cesado la migración neuronal, se ha sugerido que podrían proporcionar un andamio adecuado a lo largo del cual podrían desplazarse las neuronas migratorias. Ciertamente, las micrografías electrónicas de la mayor parte del cerebro en desarrollo muestran que las células migrantes se encuentran casi sin excepción estrechamente asociadas con los procesos gliales vecinos. Esta relación ha llevado a Pasko Rakic, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, a postular que las células migratorias son dirigidas hacia sus localizaciones definitivas por estos procesos gliales. Como confirmación de este punto de vista, Rakic y Richard L. Sidman, del Children's Hospital Medical Center de Boston, han notado que, en una de las más sorprendentes mutaciones genéticas que afectan el cerebelo del ratón, los procesos gliales radiales degeneran en una fase relativamente precoz; parece que, como resultado de esta degeneración, la migración de la mayoría de granos resulta profundamente alterada.

Considerando las distancias que recorren muchas neuronas en el curso del desarrollo, quizá no sea sorprendente que algunas células se desorienten durante su migración y acaben ocupando posiciones claramente anormales. Estos extravíos neuronales (denominados ectopías) han sido reconocidos durante mucho tiempo por los anatomopatólogos como una concomitancia de ciertos desórdenes importantes en el desarrollo del cerebro, pero no suele apreciarse que, incluso durante el desarrollo normal, cierto número de las células migratorias puede responder inadecuadamente a las indicaciones direccionales usuales y acabar en localizaciones aberrantes. Los recientes avances técnicos han hecho posible reconocer las células de este tipo en diversas situaciones, y es significativo que la mayoría de estas neuronas extraviadas parece que terminan siendo eliminadas durante los estadios posteriores del desarrollo. En una población de neuronas que ha sido cuidadosamente estudiada desde este punto de vista, se ha encontrado que alrededor del tres por ciento de las células migran hacia alguna localización anormal; sin embargo, todas excepto unas pocas de estas neuronas extraviadas degeneran durante la fase posterior de la muerte celular, que ocurre de forma natural.

Cuando las neuronas migratorias alcanzan sus emplazamientos definitivos, suelen agregarse con otras células de un tipo similar para formar o bien capas corticales o bien masas nucleares. La tendencia que tienen las células en desarrollo del mismo origen embrionario a adherirse selectivamente una con otra se demostró por primera vez hace más de 50 años, pero sólo ha sido en la pasada década cuando este tema ha recibido la atención que merece por parte de los neuroembriólogos. Gran parte del estímulo inicial para el trabajo que se ha hecho más recientemente surgió de la búsqueda de los mecanismos moleculares responsables de la formación de conexiones específicas entre grupos relacionados de neuronas. Por desgracia, este problema ha resultado ser intratable, pero gran parte del trabajo que sobre él se realizó tiene relación directa con el importante problema de cómo se forman las distintas poblaciones de neuronas en el cerebro en desarrollo.

Es posible que el hallazgo más importante obtenido de estos estudios sea el siguiente: cuando se disocian las células de dos o tres regiones del sistema nervioso en desarrollo (normalmente por medios mecánicos o un tratamiento químico suave), se mezclan conjuntamente y se deja que se agreguen de nuevo en un medio apropiado, tienden a ordenarse de manera que las células de cada región se agregan preferencialmente con



LOS NUCLEOS DE LAS CELULAS NERVIOSAS migran por la capa de tejido epitelial que forma la pared del tubo neural en el embrión en desarrollo, según puede verse en este dibujo esquemático correspondiente a diversas fases. Cuando las células de esta capa, llamada neuroepitelio o zona ventricular, replican su ADN, sus núcleos migran hacia la superficie interna del epitelio, sus procesos periféricos se separan de la capa externa y las células se redondean antes de dividirse. Después de la mitosis (proceso de división celular) las células hijas o bien extienden un nuevo proceso de modo que sus núcleos puedan retroceder al nivel medio del epitelio, o bien (si las células han dejado de dividirse) migran fuera del epitelio al objeto de formar parte de la zona intermedia de la pared del cerebro.

otras células de la misma región. Esta adhesividad selectiva parece ser una propiedad general de todas las células vivas y se debe probablemente a la aparición en sus superficies de clases específicas de grandes moléculas que sirven tanto para "reconocer" células del mismo tipo como para unir las células. Estas moléculas, que funcionan como enlaces, parecen ser altamente específicas para cada tipo principal de célula. Además parece que cambian en número y en distribución según avanza el desarrollo. Actualmente, los investigadores de diversos laboratorios están intentando aislar y caracterizar éstos y otros enlaces de superficie, y parece probable que éste sea el primer problema importante en el desarrollo neural que se analice con éxito a nivel molecular.

Una característica especial de la agregación celular en el sistema nervioso en desarrollo es que en la mayoría de regiones del cerebro las células no sólo se adhieren una a otra sino que también adoptan alguna orientación preferencial. Por ejemplo, en la corteza cerebral la mayoría de las grandes neuronas piramidales están alineadas de forma regular con sus dendritas apicales prominentes dirigidas hacia la superficie y sus axones dirigidos hacia la sustancia blanca subyacente. No está claro cómo se alinean las células de esta manera, pero parece probable que pueda atribuirse o bien a la existencia de diferentes clases de moléculas de superficie celular específicamente relacionadas con la orientación célula a célula, o bien a la redistribución selectiva de las moléculas de superficies responsables de la agregación celular inicial.

Uno de los rasgos más destacables en el desarrollo de las neuronas es la progresiva elaboración de sus procesos, pero éste es sólo un aspecto de su diferenciación. Igualmente importantes son su adopción de un modo particular de transmisión (la mayoría de las neuronas generan potenciales de acción, pero algunas presentan solamente transmisión decreciente) y la selección de uno u otro de los dos modos de interacción con otras células (o bien con la formación de sinapsis convencionales para proporcionar la liberación de un transmisor químico o bien con la formación de uniones íntimas para proporcionar la interacción eléctrica de las células). Sólo ahora empiezan los neurobiólogos a saber algo de estos aspectos más secretos de la diferenciación neuronal, y va quedando claro que las neuronas pueden ser considerablemente más complejas de lo que se había imaginado. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que algunas neuronas pueden cambiar de un transmisor químico a otro (concretamente de norepinefrina a acetilcolina) bajo la influencia de ciertos factores ambientales, mientras que otras pueden presentar un cambio en el ion principal que utilizan para la propagación de los impulsos nerviosos en las distintas fases del desarrollo (cambiando, por ejemplo, del calcio al sodio).

Acerca de la formación de los procesos neuronales se sabe bastante más. La mayoría de neuronas del cerebro de los mamíferos son multipolares, con varias dendritas que se adelgazan progresivamente y que generalmente funcionan como procesos receptores, y un único axón, que sirve como proceso efector principal de la célula. Aunque se sabe que algunas células forman procesos antes de que empiecen a migrar, la mayoría empiezan a generar procesos sólo después de alcanzar su posición final. No está claro qué es exactamente lo que estimula la formación de los procesos. Los estudios en los que se han aislado neuronas inmaduras y se han mantenido en cultivo de tejidos, revelan que los procesos se forman sólo cuando las células son capaces de adherirse a un substrato apropiado y que, bajo estas condiciones, las células son a menudo capaces de formar una dotación bastante normal, tanto de dendritas como de axones. En algunos casos, a pesar de las condiciones altamente artificiales en las que crecen las neuronas, el aspecto general de las dendritas que se forman es muy parecido al que se ve en el cerebro intacto, aun cuando las células estén privadas de todo contacto con otras neuronas o incluso con células gliales. Las observaciones de este tipo sugieren que la información requerida para que una neurona genere su arborización dendrítica distintiva está determinada genéticamente.

Es también evidente, no obstante, que durante el desarrollo normal del cerebro la mayoría de neuronas están sujetas a diversas influencias mecánicas locales que pueden modificar su forma. Es indudable que el número y distribución de los estímulos que las células reciben puede afectar críticamente su forma final. Un ejemplo sorprendente de este efecto puede observarse en el cerebelo. Las dendritas de la clase más distintiva

de neuronas de la corteza cerebelar, las células de Purkinje, presentan normalmente una característica distribución planar que se orienta según ángulos rectos respecto a los axones de los granos que constituyen su estímulo principal; si, por cualquier motivo, se altera la distribución regular usual de los axones de los granos, la distribución planar de las dendritas de las células de Purkinje se altera en correspondencia.

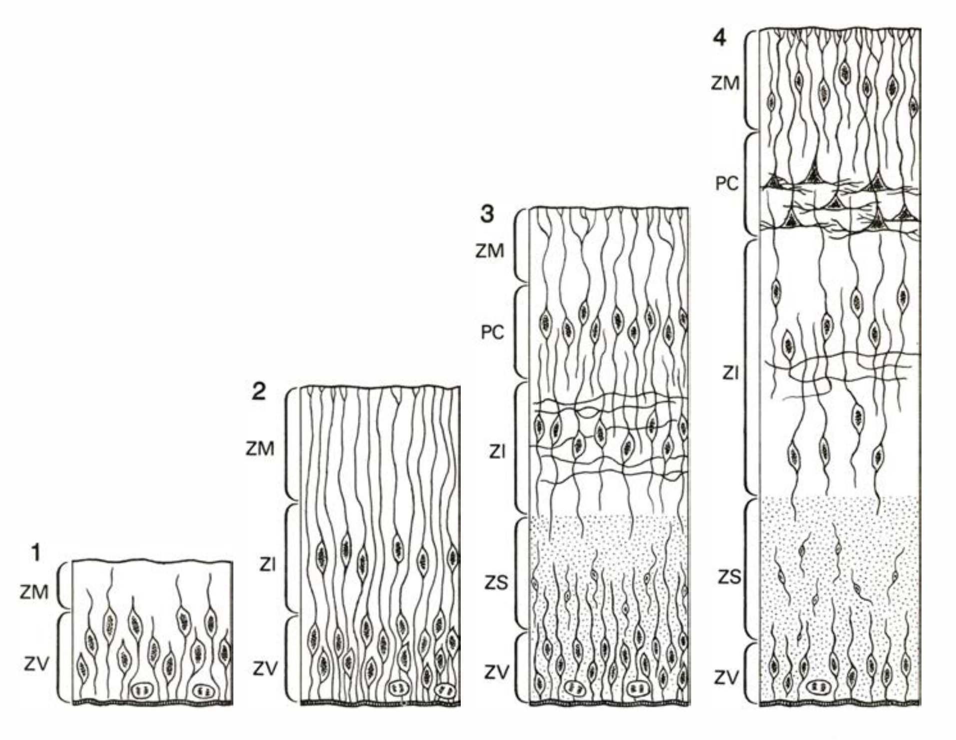
Ahora se comprende bastante bien el mecanismo real por el que se alargan los procesos de una neurona. La mayoría de procesos presentan estructuras distintivas en sus extremos en crecimiento, llamadas conos de crecimiento. Estas estructuras expandidas y muy móviles, que en estado vivo parecen estar explorando continuamente su entorno inmediato, son los lugares donde se añade la mayor parte del material nuevo al proceso en crecimiento. Cuando un proceso se ramifica, casi siempre lo hace con la formación de un nuevo cono de crecimiento. Aunque las pruebas son en gran parte indirectas, hay motivos para pensar que el cono de crecimiento posee codificados en su interior, o sobre él, los rasgos moleculares necesarios que le permitan tanto detectar substratos idóneos sobre los que crecer, como identificar dianas apropiadas. Los experimentos en los que se han hecho crecer neuronas sobre diversos substratos artificiales indican que muchos procesos crecen preferencialmente sobre superficies de gran adherencia.

Uno de los problemas menos comprendidos en todo el campo de la neurobiología del desarrollo es cómo son capaces los axones de encontrar su camino. Es particularmente difícil ver cómo lo hacen cuando es posible que tengan que extenderse a distancias considerables dentro del cerebro y desviarse en uno o más puntos a lo largo de su recorrido bien a la derecha o bien a la izquierda, cruzar hacia el lado opuesto del cerebro y emitir una o más ramas antes de alcanzar finalmente su destino predeterminado. En algunos sistemas parece como si los axones crecieran simplemente bajo la influencia de ciertos gradientes que actúan a lo largo de los ejes mayores del cerebro y de la médula espinal; en otros sistemas los axones parecen guiarse por su relación con los vecinos más próximos. En muchos casos, sin embargo, parece que el axón en crecimiento tiene codificado en su interior un refinado mecanismo molecular que le permite responder a indicaciones estructurales o químicas a lo largo de su ruta.

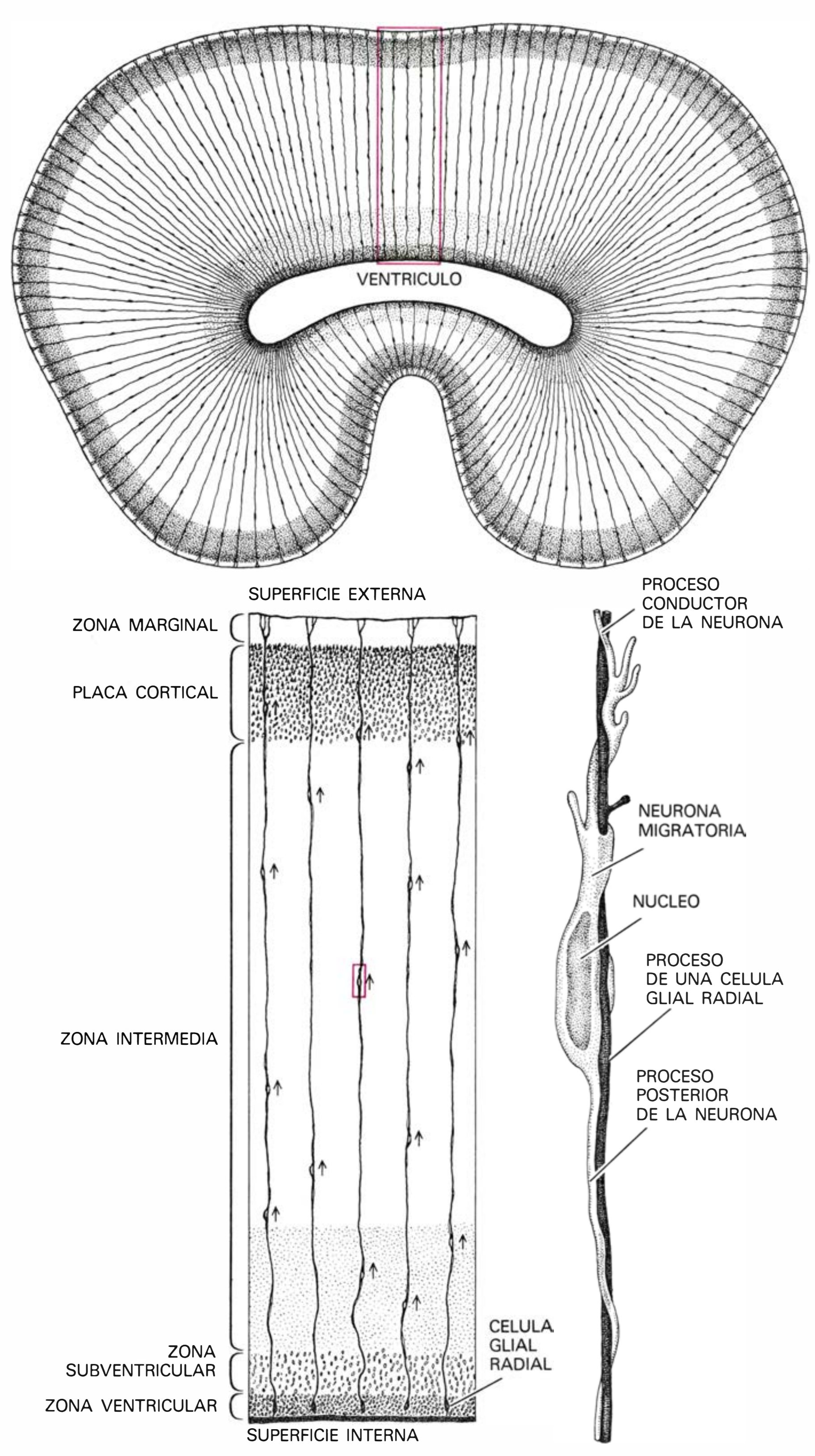
Este crecimiento direccionalmente guiado ha sido demostrado recientemente por Rita Levi-Montalcini, del Laboratorio de Biología Celular del Consejo Nacional de Investigación en Roma. Cuando ella y sus colegas inyectaron la proteína conocida como factor de crecimiento nervioso en el cerebro de ratas jóvenes, se presentó un crecimiento anormal de axones de las células ganglionares simpáticas (neuronas periféricas dispuestas a lo largo de la columna vertebral, cuya sensibilidad al factor de crecimiento nervioso es conocida) hacia la médula espinal y en dirección al cerebro, aparentemente a lo largo de la ruta de difusión del factor de crecimiento nervioso inyectado. En este caso, el factor de crecimiento nervioso actuaba no tanto como una sustancia trófica, o promotora del crecimiento (como hace normalmente) sino más bien como una sustancia trópica, o determinante de la dirección, y los axones del nervio simpático respondían quimiotrópicamente a su presencia.

Hay otras dos características del crecimiento de los procesos nerviosos dignas de comentario. La primera es que la mayoría de neuronas parecen generar muchos más procesos de los necesarios o de los que son capaces luego de mantener. De aquí que la mayoría de neuronas jóvenes están dotadas de gran número de procesos cortos del tipo dendrita, de los que todos excepto unos pocos se retraen más tarde al madurar la célula. De manera similar, parece que la mayoría de axones en desarrollo establecen muchas más conexiones de las necesarias en estado maduro, y comúnmente hay una fase de eliminación de los procesos durante la cual son eliminadas muchas (y en algunos casos todas excepto una) de las conexiones del grupo inicial. La segunda característica es que existe una fuerte tendencia de los axones a crecer en estrecha asociación con sus vecinos, un fenómeno conocido como fasciculación. Los trabajos recientes sugieren que la tendencia a fascicular puede estar asociada con la aparición, a todo lo largo de la mayoría de axones, de enlaces de superficie que les capacitan para unirse y crecer con otros axones pertenecientes a un tipo similar.

En un caso por lo menos, parece que, debido a este tipo de asociación lateral, sólo el primer axón del grupo necesita desarrollar un cono de crecimiento



PROGRESIVO ENGROSAMIENTO de la pared del cerebro en desarrollo. En la fase más joven (*1*) la pared sólo consta de un epitelio "pseudoestratificado", en el cual la zona ventricular (ZV) contiene los cuerpos celulares y la zona marginal (ZM) contiene sólo los procesos celulares externos extendidos. Cuando algunas de las células pierden su capacidad para sintetizar ADN y abandonan el ciclo mitótico (*2*), forman una segunda capa, la zona intermedia (ZI). En el cerebro anterior, las células que atraviesan esta zona se agrupan para formar la placa cortical (PC), la región en la cual se desarrollan las diversas capas de la corteza cerebral (*3*). En la fase más avanzada (*4*), la zona ventricular original permanece como el forro ependimario de los ventrículos cerebrales, y la región relativamente libre de células entre este forro y la corteza se convierte en la sustancia blanca subcortical, a través de la cual las fibras nerviosas entran y salen de la corteza. La zona subventricular (ZS) forma una segunda región proliferativa en la que se generan muchas células gliales y algunas neuronas del cerebro anterior.



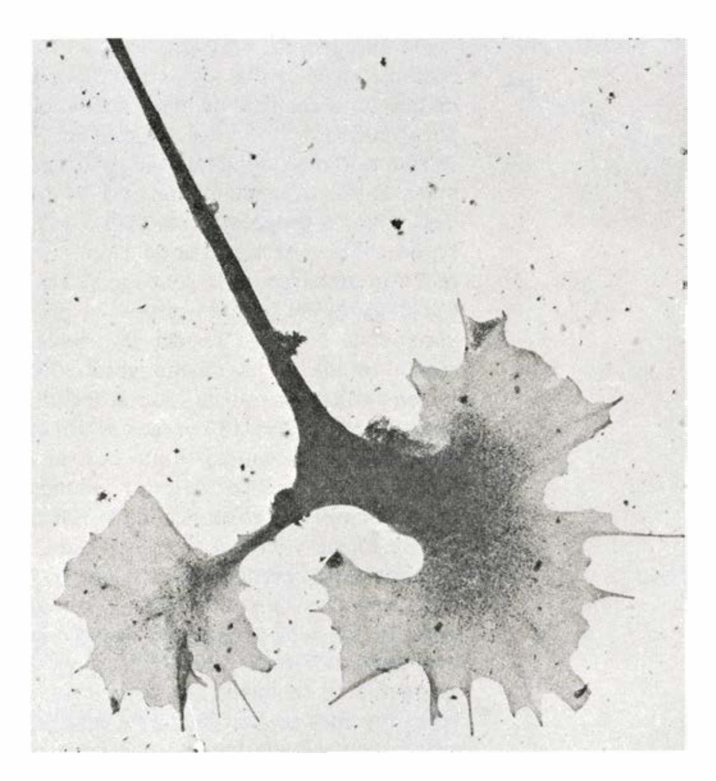
LAS CELULAS ESPECIALIZADAS DE SOSTEN, las células gliales radiales, se forman durante los estadios precoces del desarrollo del sistema nervioso. Estas células se distinguen por sus procesos extremadamente largos, que atraviesan todo el espesor de la pared del tubo neural y sus estructuras derivadas. El dibujo de la parte superior muestra el aspecto de las células gliales radiales en una preparación teñida por el método de Golgi de una sección transversal gruesa de la pared del hemisferio cerebral de un feto de mono. Los cuerpos celulares están en la zona ventricular y sus procesos se extienden hacia la superficie externa de las capas circundantes, donde parece que formen uniones terminales expandidas. En la parte inferior izquierda se muestra una ampliación de un segmento de esta sección transversal. La pequeña porción de tejido comprendida dentro del rectángulo de color de esta ampliación puede verse a más aumento en la imagen tridimensional detallada de la parte inferior derecha, basada en los estudios microscópicos de Rakic. Esta ilustración revela la estrecha relación existente entre los procesos de las células gliales radiales y las neuronas migratorias, relación que se observa en el desarrollo de la mayoría de partes del cerebro. (Ilustración realizada por Tom Prentiss.)

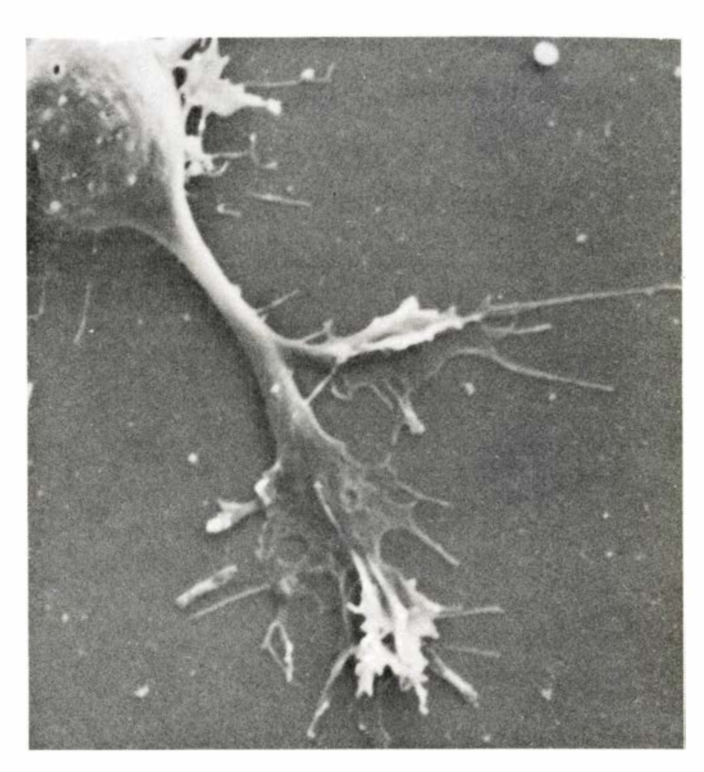
convencional; los otros axones simplemente siguen al primero.

Es indudable que el problema más importante que queda por resolver en el desarrollo del cerebro es la cuestión de cómo las neuronas establecen configuraciones específicas de conexiones. Las sugerencias iniciales de que la mayoría de conexiones del cerebro resultaban de una selección funcional hecha a partir de un conjunto de conexiones generadas aleatoriamente resultan ahora insostenibles. La mayoría de las conexiones parecen quedar establecidas con precisión durante una fase precoz del desarrollo y hay muchas pruebas de que las conexiones formadas son específicas no sólo de determinadas regiones del cerebro sino también de determinadas neuronas (y en algunos casos de partes concretas de las neuronas) dentro de estas regiones.

Se han avanzado diversas hipótesis para explicar cómo se lleva a cabo esta notable precisión. Algunos investigadores han argumentado que puede explicarse simplemente sobre la base de que los axones en crecimiento mantienen la misma relación topográfica uno respecto a otro que tienen los cuerpos de sus células paternas. Otros han sugerido que el cronometraje de los acontecimientos (en particular el momento en que los diferentes grupos de fibras alcanzan sus regiones diana) es crítico. La única explicación que parece satisfacer todos los fenómenos observados es la hipótesis de la afinidad química, formulada por primera vez por Roger W. Sperry, del Instituto de Tecnología de California. Según este punto de vista, la mayoría de las neuronas (o más probablemente la mayoría de las pequeñas poblaciones de neuronas) se diferencian químicamente en una fase precoz de su desarrollo según las posiciones que ocupan, y este aspecto de su diferenciación se expresa en forma de marcadores distintivos que permiten a los axones neuronales reconocer o bien un marcador que hace juego o bien uno complementario en la superficie de sus neuronas diana.

Aunque el problema es general y afecta a todas las partes del sistema nervioso, se ha estudiado de una manera más intensa en dos sistemas: la inervación de la musculatura de extremidades por las correspondientes neuronas motoras de la médula espinal y la proyección de las células ganglionares de la retina del ojo hacia su destino principal en el cerebro de los vertebrados inferiores, el tectum óptico. Los estudios sobre la inervación muscular indican que, bajo





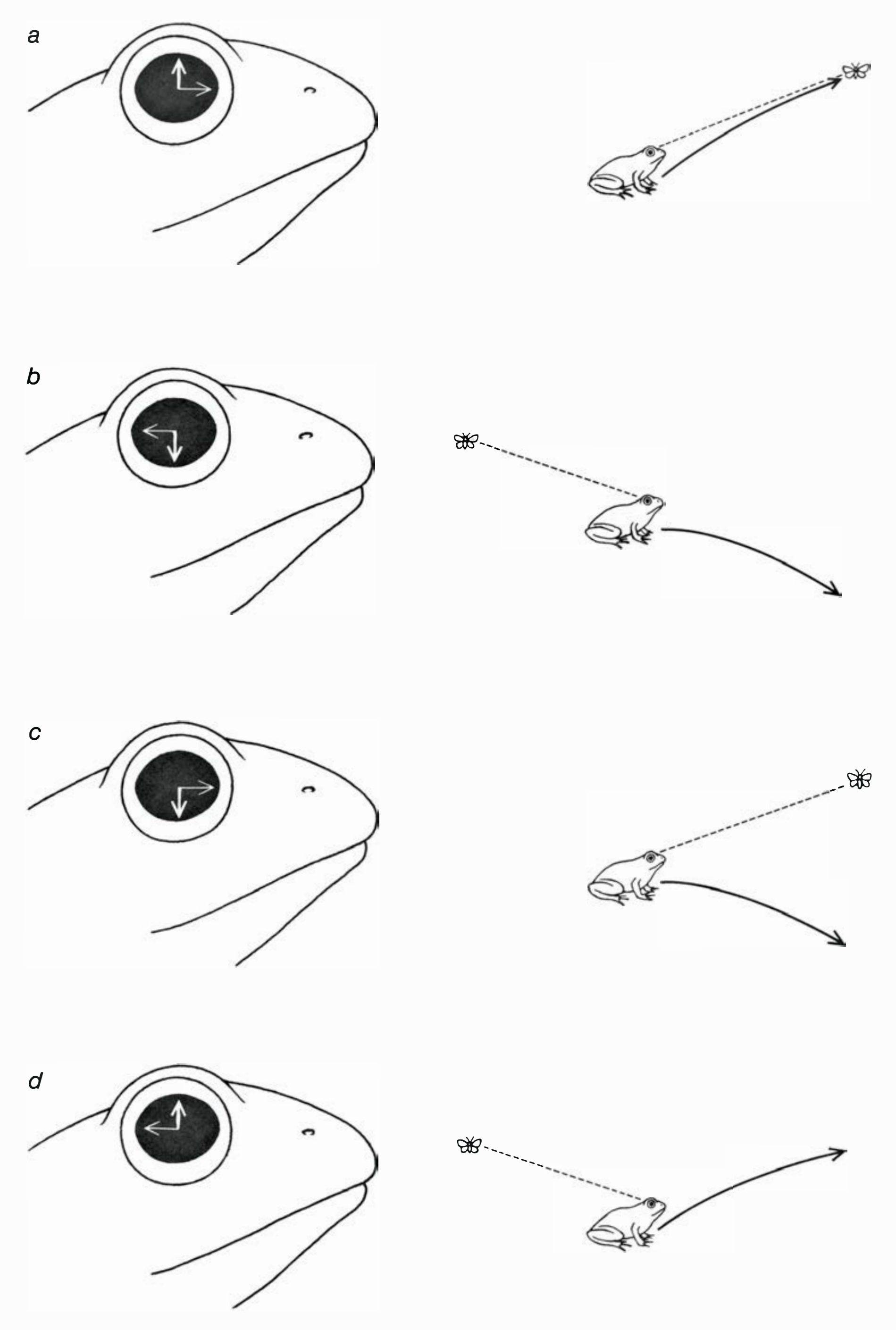
CONOS DE CRECIMIENTO (estructuras expandidas y muy móviles que se encuentran en los extremos de los procesos neuronales en crecimiento). La microelectrografía de transmisión de la izquierda muestra dos conos de crecimiento en el extremo de un proceso tipo axón de una célula ganglionar simpática de una rata. La célula ha sido disociada y desarrollada en cultivo tisular, y el proceso que se observa aquí se ha ramificado justo unos minutos antes de que la célula fuera fijada y preparada (sin seccionar) para su observación al microscopio electrónico. Las extensiones finas y digitiformes son filópodos; las láminas aplanadas a modo de velos situados entre ellas son lamelípodos. La microelectrografía de barrido de la derecha corresponde a una dendrita en crecimiento de una neurona obtenida del hipocampo del cerebro de una rata en estado fetal. Los conos de crecimiento de esta imagen de superficie se formaron al cabo de sólo dos horas después de que la neurona fuera disociada y cultivada. Ambas imágenes fueron obtenidas en la Facultad de Medicina de Washington, por J. Michael Cochran y Mary Bartlett Bunge (*izquierda*) y por Steven R. Rothman (*derecha*).

circunstancias normales, se segregan pequeñas poblaciones de neuronas motoras, llamadas núcleos de neuronas motoras, en una fase prematura del desarrollo, y que cada núcleo de neuronas motoras inerva preferencialmente un músculo específico de la extremidad, produciéndose pocos errores en el proceso. Aunque la especificidad de la pauta de inervación suele ser precisa, no es absoluta. Por tanto, si una extremidad posterior supernumeraria de un embrión de pollo donante se trasplanta al lado de la extremidad posterior normal de un embrión huésped, los músculos de la extremidad supernumeraria invariablemente resultan inervados por núcleos de neuronas motoras que normalmente inervan o bien partes de la musculatura del tronco o bien de la musculatura de la cintura de la extremidad. La pauta de inervación es claramente aberrante, pero el hecho de que los músculos de la extremidad trasplantada sean siempre inervados por la misma población de células sugiere con fuerza que, incluso bajo estas condiciones poco corrientes, los axones de las neuronas motoras obedecen a ciertas reglas (todavía no identificadas).

El sistema retinotectal ha resultado ser especialmente ventajoso para el análisis del problema. En los anfibios, durante las fases embrionarias y larvarias, es posible realizar diversas manipulaciones experimentales, tales como la rotación del ojo, la preparación de ojos compuestos a partir de porciones de tejido obtenidas de diferentes segmentos de dos o más retinas y la extirpación o rotación de partes del tectum. Posteriormente, cuando el sistema está completamente desarrollado, es bastante fácil determinar las conexiones formadas por las células ganglionares de la retina anatómicamente, electrofisiológicamente o según el comportamiento. Además, en los peces y anfibios el nervio óptico (que está formado por los axones de las células ganglionares de la retina) es capaz de regenerarse después de que sus fibras se hayan interrumpido, de modo que es posible llevar a cabo muchos de los mismos tipos de manipulación experimental en animales jóvenes o adultos. Al existir actualmente una amplia información bibliográfica sobre este sistema, solamente pueden resumirse aquí algunos de los hallazgos más importantes.

Quizá los hallazgos más importantes obtenidos de este trabajo proceden de dos grupos principales de experimentos. En el primer grupo de experimentos, se cortó el nervio óptico de ranas y salamandras y se rotó el ojo 180 grados. En los otros experimentos, se extirparon porciones del tectum óptico del ciprino dorado y de ranas, y estas porciones bien se rotaron o bien se transfirieron a otra parte del tectum. En los dos grupos de experimentos se pudo demostrar, ya electrofisiológicamente o bien por el comportamiento, que las fibras del nervio óptico que se regeneraban habían crecido hacia la mismas partes del tectum que inervaban originalmente. La explicación más simple para este hecho es que los axones de las células ganglionares y sus neuronas diana del tectum óptico están marcados de la misma manera, y que los axones en proceso de regeneración crecen hasta que "reconocen" los marcadores adecuados en las neuronas de la parte correspondiente del tectum óptico.

Es difícil refutar el argumento según el cual, bajo tales circunstancias, las fibras de las diferentes partes de la retina habrían "dejado su marca" anteriormente en los grupos relacionados de células tectales, de tal modo que los axones o las neuronas tectales simplemente



UN ENFOQUE EXPERIMENTAL para el estudio de cómo las neuronas establecen pautas específicas de conexiones en el cerebro en desarrollo consiste en manipular la proyección de la retina sobre el tectum óptico del cerebro medio. En este enfoque, promovido por Roger W. Sperry del Instituto de Tecnología de California, se rotan o trasplantan los ojos de ranas adultas (o de renacuajos en diversos estadios de desarrollo). Más tarde, cuando el nervio óptico se ha regenerado (o cuando los renacuajos han llegado a ranas y los axones de las células ganglionares de la retina, que comprenden el nervio óptico, han establecido conexiones en el tectum óptico), se puede observar qué efecto ha tenido la operación sobre el comportamiento visual de la rana; se puede también hacer un mapa de la proyección de la retina sobre el tectum por métodos electrofisiológicos. Esta serie de dibujos, basados en el trabajo de Sperry, muestra en primer lugar el comportamiento de una rana control con sus ojos en las posiciones normales (*a*). En el experimento *b*, el ojo derecho fue rotado 180 grados; cuando la rana fue sometida a prueba, cierto tiempo después de que el nervio óptico se hubiera regenerado, el intento por parte de la rana de capturar una presa situada en su campo visual superior se produjo exactamente 180 grados en la dirección errónea. En el experimento *c*, se sustituyó el ojo izquierdo por el ojo derecho, invirtiendo únicamente el eje dorsoventral (*flecha de trazo grueso*); en este caso la rana dirigió su captura hacia delante, donde estaba la presa, pero en la dirección del campo visual inferior en vez del superior. En el experimento *d* se practicó un trasplante similar, pero esta vez invirtiendo el ojo solamente respecto a la dirección anteroposterior (*flecha de trazo fino*); la rana percibió la presa en el campo visual superior, pero saltó ahora hacia delante en lugar de hacia atrás. El resultado de estos experimentos es coherente con la opinión de que, durante la regeneración, las fibras del nervio óptico vuelven a crecer hacia la parte del tectum óptico que inervaban originalmente, y con la que durante el desarrollo normal "encuentran su camino" hacia sus posiciones correctas en el tectum de manera semejante. Estos hallazgos se explican mejor con la hipótesis de que las células glanglionares de la retina y sus neuronas diana del tectum tienen características químicas que les permiten identificarse entre sí.

"recordarían" su posición previa. No obstante, hay ciertos datos indicadores de que un mecanismo similar puede explicar el desarrollo inicial del sistema. Si se rota el ojo en desarrollo de una rana antes de una determinada fase crítica del desarrollo, la proyección resultante de la retina sobre el tectum tiende a ser normal. Sin embargo, si la rotación se realiza después del período crítico, la proyección de la retina resulta invariablemente rotada en el mismo grado. De forma similar, si se rota todo el tectum óptico embrionario 180 grados según la dimensión cefalocaudal (junto con una porción del cerebro anterior situada justo delante), la proyección de la retina que se forma vuelve a estar invertida.

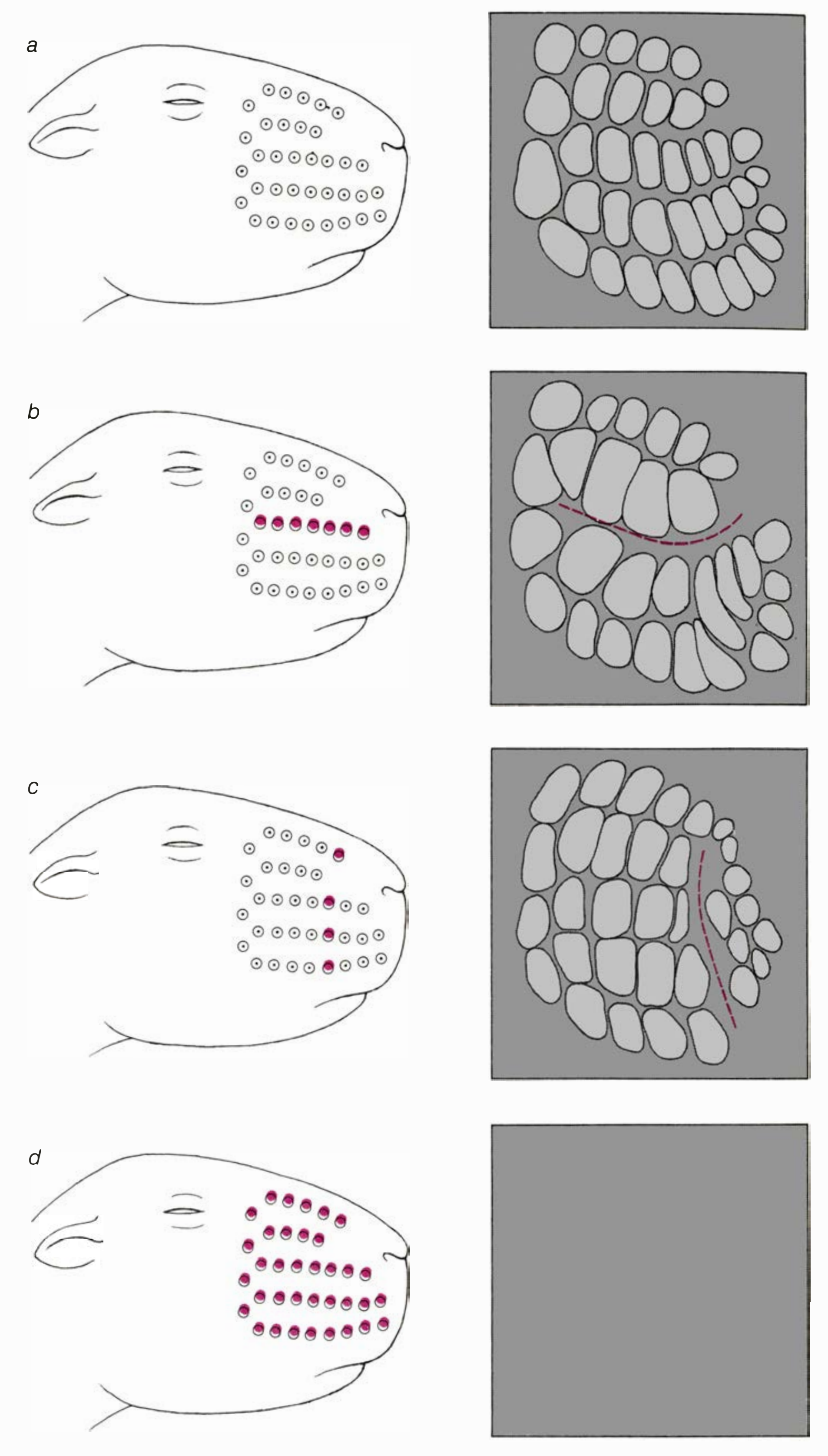
Estos experimentos sugieren que hay una cierta fase en el desarrollo de la mayoría de los centros neurales durante la cual éstos devienen polarizados topográficamente, de tal forma que las neuronas constituyentes adquieren alguna característica determinante que establece la organización espacial de la proyección en conjunto. Marcus Jacobson, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Miami, demostró hace ahora algunos años que, en la rana de uñas *Xenopus laevis,* la retina deviene polarizada de esta manera en el momento en que las primeras células ganglionares abandonan el ciclo mitótico, aproximadamente. Aunque en esta fase sólo están presentes alrededor de un uno por ciento de las células ganglionares, todo el futuro modelado de la proyección de la retina sobre el tectum parece quedar establecido al mismo tiempo. No está claro en absoluto cómo adquieren las neuronas este tipo de información de posición ni cómo se expresa en el crecimiento de sus procesos. Parece, sin embargo, que los mecanismos determinantes de la polaridad no están confinados al sistema nervioso sino que operan en todo el organismo. R. Kevin Hunt, de la Universidad Johns Hopkins, y Jacobson han observado que si un ojo en desarrollo se transplanta al flanco de una rana en fase larvaria antes del período de especificación axial y se deja que pase por el período crítico en esta posición anormal, cuando se retrasplanta a la órbita ocular normal, las células ganglionares forman conexiones dentro del tectum óptico que reflejan la orientación del ojo durante el período que estuvo en el flanco, en vez de su posición después de haber sido reemplazado a la órbita.

Cuando un axón en crecimiento alcanza su diana apropiada, bien sea otro grupo de neuronas o bien un tejido efector, tal como un conjunto de células musculares o glandulares, forma contac-

tos funcionales especializados –sinapsis– con estas células. Es en estos lugares donde se transmite la información de una célula a otra, normalmente mediante la liberación de pequeñas cantidades de un transmisor adecuado [véase "Química del cerebro", por Leslie L. Iversen, que es el artículo siguiente]. Gran cantidad de pruebas fenomenológicas sugiere que, a nivel de las sinapsis, hay una importante transferencia bidireccional de sustancias esenciales para la supervivencia y normal funcionamiento, tanto de las células presinápticas como de las postsinápticas. Estas sustancias, conocidas en conjunto como factores tróficos, son en su mayor parte hipotéticas; sólo hay una (el factor de crecimiento nervioso) que haya sido identificada y caracterizada químicamente. Esta sustancia, identificada por primera vez por Viktor Hamburger y Levi-Montalcini en la Universidad de Washington en los años 1950, se ha visto que es una proteína que existe normalmente bajo la forma de una pareja de cadenas de aminoácidos idénticas, cada una con un peso molecular ligeramente superior a los 13.000 dalton.

Aunque aún no se ha definido el modo de acción del factor de crecimiento nervioso, se sabe que es esencial para el crecimiento y supervivencia de las células ganglionares simpáticas, y que durante el desarrollo provoca específicamente el crecimiento de sus procesos y de ciertas células ganglionares espinales. Además, como he comentado ya, en algunos casos puede influir en el crecimiento dirigido de las fibras nerviosas simpáticas. De manera inversa, si se administra un anticuerpo del factor de crecimiento nervioso a un ratón recién nacido, conduce a la destrucción de todo el sistema nervioso simpático. Incluso en los animales adultos, parece que los tejidos diana suministran continuamente a las neuronas simpáticas el factor de crecimiento nervioso, siendo captada la proteína por las porciones terminales de sus axones y transportada hacia el cuerpo celular. Si se interrumpe el suministro cortando los axones de las neuronas simpáticas, su integridad funcional resulta seriamente alterada y las sinapsis que terminan en las células pronto son retiradas. Parece probable que en los próximos años se aislarán otras diversas sustancias de este tipo y puede que se demuestre que muchas clases de neuronas dependen de un agente específico para su supervivencia y para el crecimiento dirigido de sus procesos.

Se ha ido haciendo evidente en los últimos años que el desarrollo de muchas



LOS PELOS TACTILES Y LOS ANILLOS de un ratón joven son uno de los muchos sistemas encontrados para demostrar la influencia crítica que los estímulos ejercen sobre el sistema nervioso en desarrollo. Los pelos táctiles son en este caso los del hocico de un ratón; los anillos son agrupaciones especializadas de neuronas de la cuarta capa de la corteza cerebral del ratón. Cada anillo recibe su estímulo de un solo pelo táctil del lado opuesto del hocico del ratón (*a*). Si se destruye una fila de pelos táctiles al poco de nacer, se encuentra más tarde que falta la correspondiente fila de anillos en la corteza cerebral y que los anillos vecinos han aumentado de tamaño (*b, c*). Si se destruyen todos los pelos táctiles habrá desaparecido el grupo entero de anillos (*d*). Debe haber un grado considerable de plasticidad en la corteza en desarrollo, pues las fibras que inervan los pelos táctiles no están directamente conectadas con la corteza, sino que están enlazadas a ella a través de por lo menos dos relevos sinápticos. La ilustración se basa en el trabajo de T. A. Woolsey, de la Universidad de Washington.

estructuras y tejidos es esculpido a través de fases altamente programadas de muerte celular. Esto también es cierto para el cerebro en desarrollo. En muchas regiones del cerebro, el número de neuronas generadas originalmente sobrepasa en mucho el número de neuronas que sobreviven más allá del período de desarrollo. En todas las regiones de las que se disponen datos cuantitativos se ha visto que el número de neuronas se ajusta durante una fase de muerte celular selectiva que siempre ocupa un período predecible (normalmente cerca del momento en que toda la población de neuronas establece conexiones sinápticas con su tejido diana). No se sabe si este fenómeno opera en todas las partes del cerebro (se ha estudiado sobre todo en pequeños grupos de células), pero en los casos documentados afecta entre el 15 y el 85 por ciento de la población neuronal inicial.

Parece, pues, que en muchas partes del cerebro el tamaño final de la población neuronal queda establecido en dos etapas: una etapa precoz en la que se originan un número relativamente grande de células y una etapa posterior en la que el número de neuronas se ajusta para corresponderse al tamaño del campo que inervan. Normalmente se supone que el factor limitante que determina el número final de células es el número de contactos funcionales de que disponen los axones de las neuronas en desarrollo. Es indudable que si se reduce experimentalmente el tamaño del campo de proyección, la magnitud de la muerte celular natural se acentúa proporcionalmente. En el caso de las neuronas motoras espinales que inervan la musculatura de la extremidad posterior, ha sido posible reducir la muerte celular en embriones de pollo añadiendo experimentalmente una extremidad supernumeraria. Sin embargo, experimentos recientes sugieren que puede no ser la formación de conexiones lo que sea crítico, sino más bien la cantidad de material trófico del que dispongan las células.

En un estadio algo más tardío del desarrollo hay un segundo reajuste, no del tamaño de la población neuronal en conjunto, sino del número de procesos que conservan sus células. El fenómeno de la eliminación de procesos (y de sinapsis) fue observado por primera vez en la inervación de los músculos de las extremidades de ratas jóvenes. Mientras que en los animales maduros la mayor parte de células musculares están inervadas por un solo axón, durante la primera semana postnatal puede demostrarse que hasta cinco o seis axones distintos forman sinapsis con cada fibra muscular. En el curso de las dos o tres semanas siguientes los axones adicionales son eliminados sucesivamente, hasta que sólo sobrevive uno. Una fase comparable de eliminación de procesos se ha observado también en ciertas conexiones neurona a neurona tanto en el sistema nervioso periférico como en el cerebro. Para citar sólo un ejemplo, en el cerebelo de animales adultos, cada célula de Purkinje recibe solamente una única fibra nerviosa de entrada de la clase conocida como fibras trepadoras, pero durante el período postnatal inmediato varias fibras de este tipo pueden hacer contacto con cada célula de Purkinje. Salvo en ciertas mutaciones genéticas que afectan al cerebelo, todas estas fibras, excepto una, resultan eliminadas.

El hecho de que muchos procesos precoces sean eliminados más tarde plantea una cuestión interesante: ¿qué es lo que determina qué proceso va a sobrevivir y cuál va a ser eliminado? De momento sólo se puede conjeturar que durante el desarrollo las fibras compiten de alguna manera entre ellas. Hay pruebas que sugieren que un factor que puede dar a algunas fibras una ligera ventaja competitiva sobre las otras es su actividad funcional. Es cierto que en muchos sistemas la forma final de la población neuronal correspondiente emerge de forma gradual a partir de una estructura bastante amorfa, y que a menudo es posible alterar notablemente el aspecto final de la estructura y de sus conexiones interfiriendo su función durante ciertos períodos críticos de su desarrollo. Dos ejemplos sacados de las áreas sensoriales de la corteza cerebral servirán de ilustración.

En el macaco, la información de la retina alcanza la cuarta capa de la corteza visual a través de una estructura denominada núcleo geniculado lateral. A este nivel de la corteza, los estímulos procedentes de los dos ojos son totalmente independientes, hecho que se ha demostrado directamente en animales de experimentación inyectando en uno de los ojos grandes cantidades de un aminoácido marcado radiactivamente. Las células ganglionares de la retina captan el aminoácido marcado, lo incorporan a la proteína y lo transportan al núcleo geniculado lateral. Aquí se libera una parte del marcador y queda disponible para su incorporación por parte de las células geniculadas, que pueden luego transportarlo por sus axones hacia la corteza visual. En autorradiografías debidamente preparadas (en las que puede verse la distribución de las fibras marcadas que alcanzan la corteza) es evidente que el área visual primaria está ordenada según bandas de dominancia ocular alternantes, siendo cada banda de unos 400 micrometros de ancho, que reciben sus estímulos o bien del ojo derecho o bien del izquierdo. David H. Hubel, Torsten N. Wiesel y Simon LeVay, de la Facultad de Medicina de Harvard, han demostrado que si los párpados de un ojo de un animal de experimentación se cierran por sutura poco después del nacimiento (de modo que la retina del ojo no se exponga nunca a imágenes iluminadas), las bandas de dominancia ocular conectadas al ojo impedido son mucho más estrechas que las normales. Al mismo tiempo, las bandas conectadas con el ojo abierto son proporcionalmente más anchas (permaneciendo constante la anchura total de dos bandas contiguas).

Este resultado parece producirse, en parte, por la contracción de las bandas de dominancia ocular conectadas con el ojo impedido, acompañada de una expansión secundaria de las asociadas con el ojo no impedido y normal, y, en parte también, por la persistencia de una distribución más precoz y más amplia de las fibras procedentes del ojo no impedido. Si se examinan las conexiones de entrada de los dos ojos en diferentes estadios del desarrollo, puede demostrarse que cuando las fibras del núcleo geniculado lateral alcanzan por primera vez la corteza visual, las conexiones de entrada de un ojo se superponen ampliamente a las del otro. No es hasta el final del primer mes postnatal cuando las bandas de dominancia ocular quedan claramente definidas. A la luz de este descubrimiento (y de los resultados de experimentos en los que el ojo impedido vuelve a abrirse y el otro ojo se cierra por sutura), parece probable que el efecto de la privación visual sea colocar en cierta desventaja las células geniculocorticales que están conectadas con un ojo impedido, de modo que se vuelvan menos eficaces en la competencia por lugares de sinapsis sobre las células diana de la cuarta capa de la corteza.

En la capa correspondiente de la corteza sensorial del ratón, las células están dispuestas en cierto número de grupos distintivos llamados anillos (o barriles, "barrels"). Los estudios fisiológicos han demostrado que cada anillo recibe su estímulo de un pelo táctil del lado opuesto del hocico, contándose los pelos táctiles entre los órganos de los sentidos más importantes de los ratones. Thomas A. Woolsey, de la Universidad de Washington, quien reconoció por primera vez la importancia de los anillos, ha en-

contrado que si se extirpa un pequeño grupo de pelos táctiles durante los primeros días después del nacimiento, deja de desarrollarse el correspondiente grupo de anillos en la corteza. Este es un hallazgo de especial interés porque hay por lo menos dos grupos de neuronas intermedias entre las neuronas sensoriales que inervan los bigotes y las neuronas que constituyen los anillos corticales.

Estas y muchas otras observaciones dejan claro que el cerebro en desarrollo es una estructura extremadamente plástica. Aunque muchas regiones pueden estar "bien conectadas", otras (como la corteza cerebral) están abiertas a diversas influencias, tanto intrínsecas como ambientales. La capacidad del cerebro para reorganizarse en respuesta a influencias externas o a una lesión localizada es actualmente una de las áreas en que más está trabajando la investigación neurobiológica, no sólo por la obvia importancia de fenómenos tales como el aprendizaje y la memoria, y por su influencia sobre la capacidad del cerebro para recuperarse después de la lesión, sino también debido a lo que es probable que revele acerca de su desarrollo normal.

Por último, vale la pena hacer notar que el desarrollo del cerebro, como el desarrollo de muchas otras estructuras biológicas, no se da sin error. He indicado ya que pueden aparecer errores durante la migración neuronal. Hay también diversos casos conocidos en los que los errores se cometen durante la formación de las conexiones. Varios investigadores han observado en el sistema visual que algunas fibras del nervio óptico, que deberían cruzar la línea media en el quiasma óptico, crecen aberrantemente hacia el mismo lado del cerebro. En algunas de estas situaciones si se extirpa un ojo de un animal de experimentación en una fase precoz del desarrollo, puede aumentar considerablemente el número de fibras dirigidas de modo aberrante. Como estas fibras aberrantes no suelen verse en el cerebro maduro, da la impresión de que los axones mal dirigidos (y cualesquiera conexiones inadecuadas que formen) son eliminados durante los estadios posteriores del desarrollo. La forma en que se los reconozca como erróneas y cómo se los elimine posteriormente siguen siendo un rompecabezas. Considerando la complejidad de los mecanismos del desarrollo implicados, no es muy sorprendente que se presenten errores. Lo que es sorprendente es que aparezcan con poca frecuencia y que suelan ser eliminados de manera eficaz.

Química del cerebro

Diversas sustancias químicas actúan como transmisoras de señales entre una neurona y otra. Esta red de sistemas químicos, superpuesta a la de circuitos neuronales del cerebro, añade una nueva dimensión a la función cerebral

Leslie L. Iversen

Las neuronas poseen la maquinaria bioquímica común a todas las células vivas, son capaces de producir energía química mediante la oxidación de nutrientes y pueden autorrepararse y mantenerse. Entre las características de especialización que presentan y de las que carecen otras células se encuentran, por una parte, las relativas a la función específica de las neuronas de transmitir impulsos nerviosos, como lo es la necesidad de mantener unos gradientes iónicos, lo que implica un ritmo de consumo de energía elevado, y por otra, las relacionadas con la capacidad de las neuronas para fabricar y liberar un conjunto especial de mensajeros químicos, a los que se ha dado en llamar neurotransmisores. En las sinapsis, regiones microscópicas donde existe una estrecha proximidad entre una neurona y la superficie receptora de otra, la llegada de un impulso provoca la repentina liberación de moléculas de transmisor del pie terminal. A continuación, las moléculas del transmisor se difunden en el líquido que llena la hendidura existente entre ambas células y alcanzan la membrana postsináptica, donde actúan sobre unos receptores específicos, alterando así la actividad eléctrica de la neurona receptora.

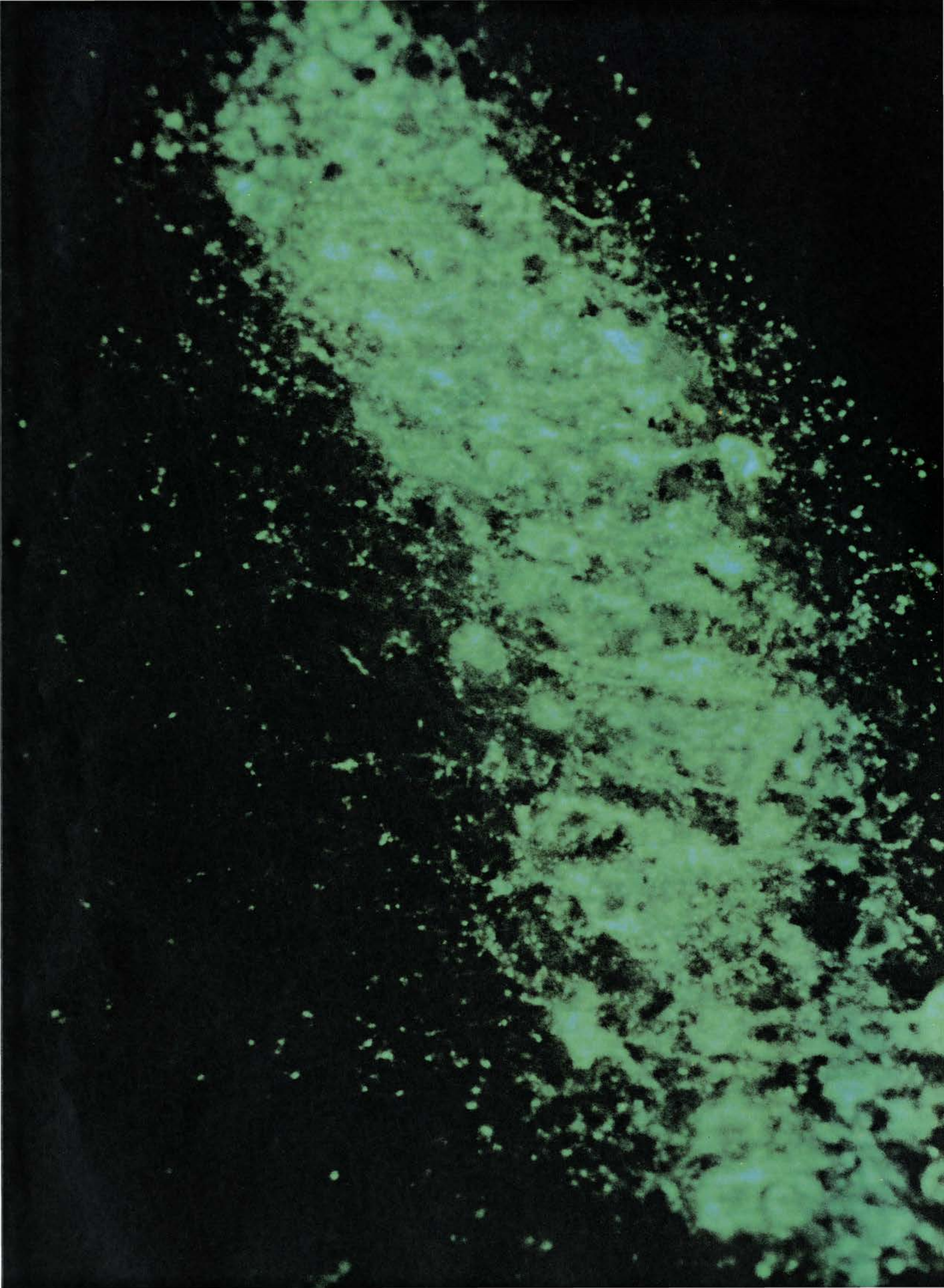
Son 30 las diversas sustancias de las que se conoce o sospecha una función transmisora en el cerebro y cada una de ellas tiene un efecto característico, excitador o inhibidor, sobre las neuronas. Los transmisores no se hallan distribuidos al azar por todo el cerebro, sino que se localizan en grupos específicos de neuronas cuyos axones se proyectan sobre otras regiones cerebrales de alta especificidad. La superposición de estos diferentes sistemas codificados químicamente y de la red de circuitos neuronales dota al cerebro de una dimensión adicional en cuanto a modulación y especificidad.

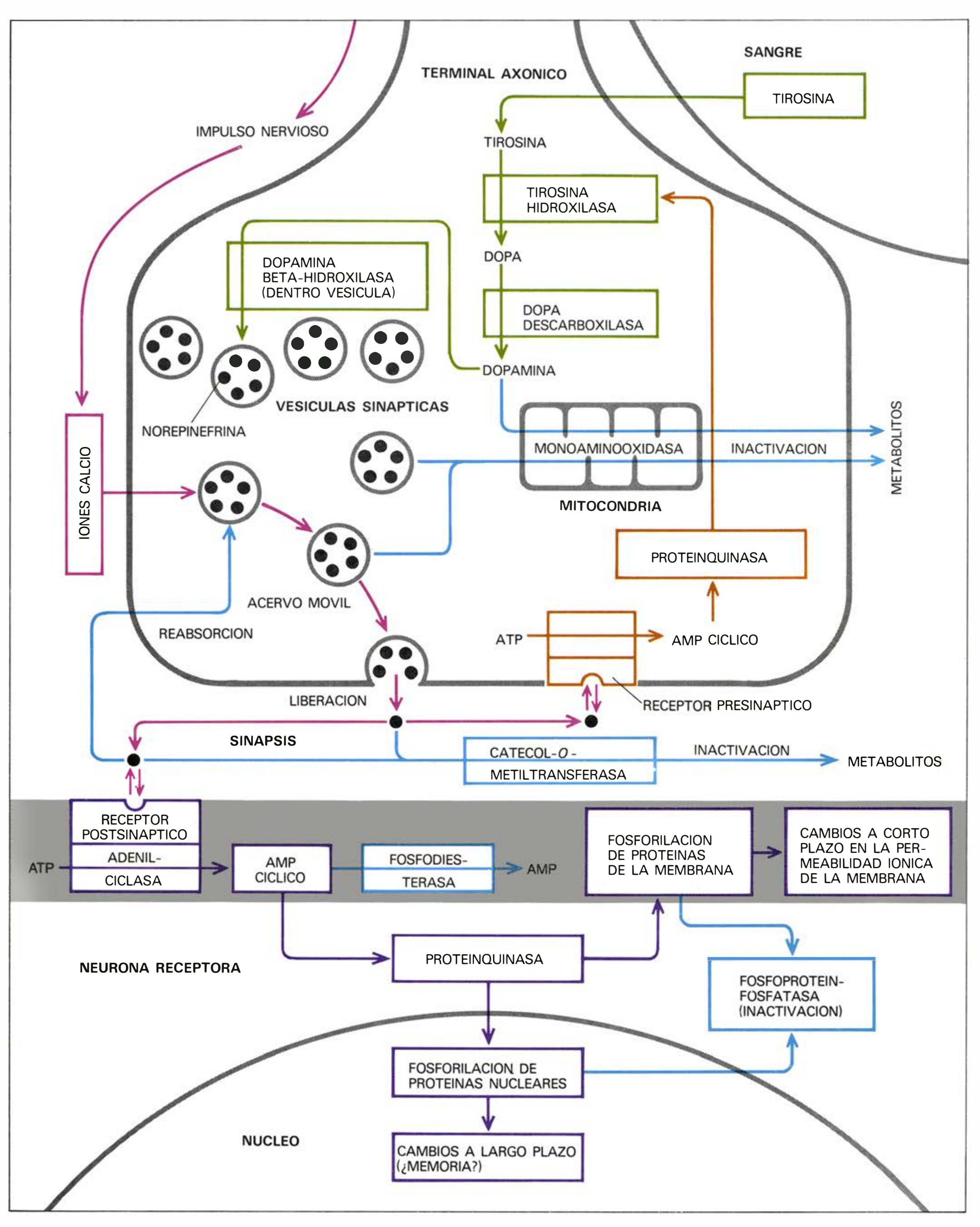
En los últimos años, se ha progresado considerablemente en la identificación de las distintas sustancias transmisoras (aunque, sin duda alguna, todavía quedan por descubrir un buen número de ellas), en la determinación cartográfica de su distribución en el cerebro y en el esclarecimiento de los acontecimientos moleculares de la transmisión sináptica. Estas investigaciones han revelado que los efectos que tienen muchos fármacos y neurotoxinas sobre el comportamiento se deben a su capacidad para desorganizar o modificar la transmisión química entre neuronas. También han sugerido que las causas de las enfermedades mentales podrían remontarse en última instancia a defectos en el funcionamiento de los sistemas de transmisión específicos del cerebro.

En términos de metabolismo energético general, el cerebro es, de todos los órganos del cuerpo, el consumidor de energía más activo, hecho que queda reflejado por su amplia irrigación y por su activo consumo de oxígeno. Aunque el cerebro humano represente tan sólo un dos por ciento del peso corporal total, su velocidad de utilización del oxígeno (50 mililitros por minuto) alcanza un 20 por ciento de la utilización total de oxígeno en reposo. Se cree que este enorme gasto energético obedece a la necesidad de mantener unos gradientes iónicos a través de la membrana de las neuronas, toda vez que de dichos gradientes depende la conducción de impulsos en los miles de millones de neuronas que hay en el cerebro. No existe, además, pausa alguna en la demanda de energía: el ritmo del metabolismo cerebral es relativamente constante tanto de día como de noche e incluso puede verse ligeramente aumentado durante los períodos de sueño de la noche. No obstante, diremos, para situar un poco las cosas, que el equivalente energético total del metabolismo cerebral es tan sólo de 20 watt.

Recientemente se ha logrado un avance importante en el estudio del metabolismo energético del cerebro gracias a Louis Sokoloff y sus colaboradores, del National Institute of Mental Health (Instituto Nacional de la Salud Mental), quienes han desarrollado un método que permite visualizar el ritmo del metabolismo energético en las células cerebrales. Las neuronas absorben glucosa a una velocidad que se ajusta en cada momento a sus necesidades metabólicas. Es decir, las neuronas activas captan glucosa a mayor velocidad que las que se hallan en reposo. La glucosa absorbida se suele metabolizar rápidamente, pero existe un análogo químico de la glucosa, la 2-desoxiglucosa, que es absorbida por las células mediante el mismo sistema que la glucosa, aunque una vez en el interior celular ya no sufre metabolización alguna. Si se inyecta desoxiglucosa radiactiva en el torrente sanguíneo, ésta se acumula dentro de las neuronas y la velocidad a la cual se produce dicha acumulación nos sirve de índice de la actividad metabólica de las células. Esta acumulación de desoxiglucosa radiactiva puede ser observada y medida realizando cortes finos de cerebro congelado y colocándolos sobre una película sensible a las radiaciones. Al revelar la película, las áreas ricas en material radiactivo aparecen claras. Esta técnica ha abierto un campo totalmente nuevo en la investigación del cerebro, ya que permite detectar cuáles son las células del

NEURONAS PORTANDO NOREPINEFRINA, un transmisor químico del cerebro. Las células brillan intensamente en este corte fino de cerebro de rata observado al microscopio de fluorescencia. Para hacer visibles a las neuronas que contienen norepinefrina, situadas en una región del tallo cerebral denominada locus coeruleus, se las trató con ácido glioxílico, el cual convierte la norepinefrina en un derivado químico fluorescente. Hay millares de otras neuronas presentes en el campo observado, pero no son visibles debido a que contienen otros transmisores. Las neuronas norepinefrínicas del locus coeruleus proyectan sus axones a muchas regiones del cerebro, incluso al cerebelo y al encéfalo anterior. Se cree que desempeñan un papel en el sueño, el humor y la recompensa cerebral. Esta micrografía fue realizada por Floyd E. Bloom, Gary S. Jones y Jacqueline F. McGinty, del Salk Institute.



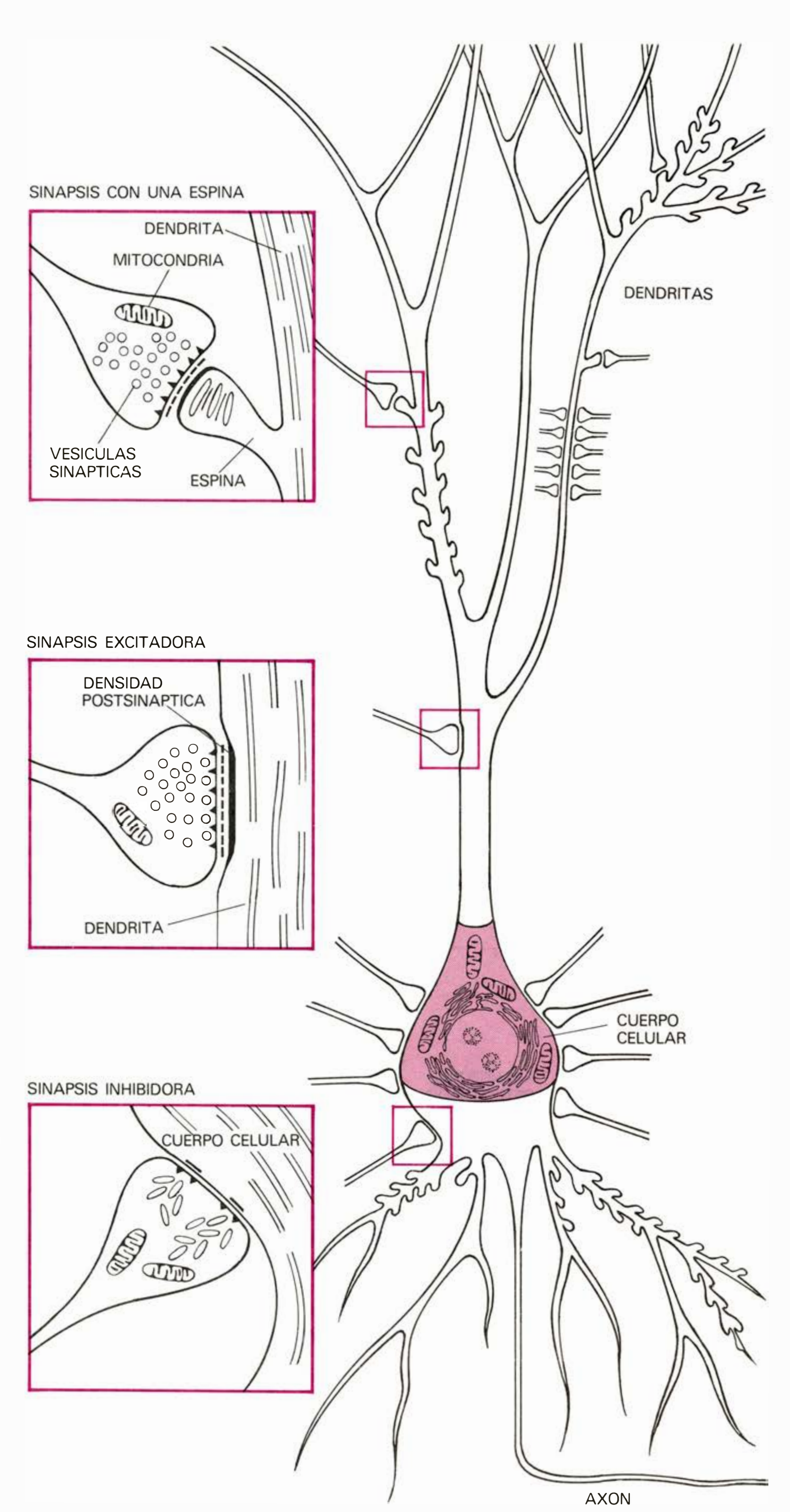


LA TRANSMISION QUIMICA a través de la sinapsis, o hendidura estrecha que existe entre dos neuronas del cerebro, se realiza mediante una compleja secuencia de acontecimientos moleculares. Aquí se representa el proceso de transmisión en una sinapsis de norepinefrina. En primer lugar, se sintetiza la norepinefrina a partir del aminoácido tirosina mediante un proceso en tres etapas, cada una de las cuales está catalizada por un enzima. Luego, el transmisor se almacena en el interior de unas vesículas limitadas por una membrana donde se halla asociado a proteínas de almacenamiento (*indicado por las vías verdes*). La llegada de un impulso nervioso al pie terminal del axón provoca una entrada de iones calcio, lo cual induce la liberación de la norepinefrina de las vesículas dentro del espacio sináptico (*vías rojas*). Las moléculas del transmisor liberadas se unen a proteínas receptoras específicas que se encuentran incrustadas en la membrana postsináptica, desencadenando una serie de reacciones que culminan en efectos a corto plazo (eléctricos) y a largo plazo sobre la neurona receptora (*vías de color morado*). Luego se termina la acción de la norepinefrina por diversos medios, como pueden ser una rápida reabsorción del transmisor hacia el interior del pie terminal y una degradación enzimática (*vías azules*). Si queda liberada en el espacio sináptico una cantidad excesiva de norepinefrina, se activan unos receptores presinápticos situados sobre el terminal del axón, lo que lleva a la inhibición de la síntesis del transmisor mediante un mecanismo de control del tipo de retroalimentación (*vías de color naranja*).

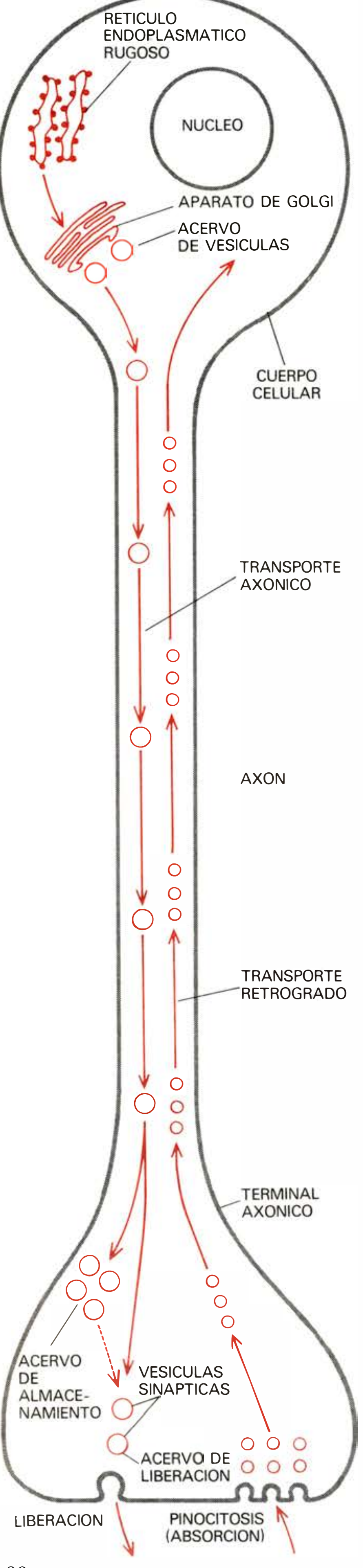
cerebro que están más activas durante un determinado procedimiento experimental. Así, podemos localizar las áreas concretas del cerebro que reciben estímulos visuales del ojo derecho o del izquierdo simplemente dirigiendo un destello luminoso hacia el interior de uno u otro ojo.

En contraposición a los demás órganos corporales, que son capaces de utilizar diversos combustibles alternativamente (como pueden ser azúcares, grasas y aminoácidos), las neuronas sólo pueden servirse de la glucosa sanguínea. Es más, aunque otros tejidos como el músculo son capaces de funcionar durante cortos períodos de tiempo en ausencia de oxígeno, el cerebro depende enteramente del metabolismo oxidativo. Si se interrumpe el suministro de sangre oxigenada al cerebro, se pierde el conocimiento en un intervalo de 10 segundos, produciéndose a continuación una lesión cerebral permanente. Ocurren efectos similares en cualquier condición caracterizada por un descenso de la glucosa sanguínea, como, por ejemplo, cuando un diabético se inyecta una sobredosis de insulina. A pesar de los complejos mecanismos de control existentes para garantizar la estabilidad de la presión sanguínea y la constancia de los niveles de oxígeno y glucosa en la sangre, parece evidente que la adquisición de una amplia flexibilidad conductual, basada en el aumento progresivo de tamaño y de capacidad del cerebro de los mamíferos, sólo se ha conseguido a lo largo de la evolución a expensas de un costo metabólico elevado.

En comparación con otras células, las neuronas se distinguen por su elevada sensibilidad: pueden llegar a interferir en su función las sustancias tóxicas que se van incorporando al torrente sanguíneo e incluso pequeñas moléculas que se encuentran normalmente en la sangre, como los aminoácidos. Esta especial sensibilidad quizá sea la razón por la cual el cerebro se halla aislado de la circulación general mediante un sistema de filtración selectiva denominado barrera hematoencefálica. La eficacia de esta barrera se debe tanto a la impermeabilidad relativa de los vasos sanguíneos en el cerebro como a la presencia, alrededor de los vasos, de densas capas de células de la glía (células de soporte del cerebro). Aunque las moléculas pequeñas como el oxígeno atraviesan sin dificultad la barrera, la mayoría de las moléculas de mayor tamaño que son necesarias a las células cerebrales –tal es el caso de la glucosa– deben ser captadas por mecanismos especiales de transporte activo. La existencia de la barrera hema-



LAS SINAPSIS que inciden sobre una neurona cerebral típica pueden ser excitadoras o inhibidoras, según el tipo de transmisor que se libere. Dichas sinapsis se perciben perfectamente en el microscopio electrónico: las sinapsis excitadoras tienden a poseer vesículas redondeadas y un engrosamiento denso y continuo de la membrana postsináptica, mientras que las sinapsis inhibidoras tienden a tener vesículas aplanadas y una densidad postsináptica discontinua. También podemos clasificar las sinapsis en razón de su posición en la superficie de la neurona receptora. Pueden establecer contacto con el cuerpo celular, con el tronco de las dendritas o con las "espinas" que sobresalen de las dendritas o del axón.



toencefálica implica que los fármacos que actúan directamente sobre el cerebro deben cumplir ciertos requisitos: si estas sustancias tienen que cruzar la barrera, han de ser moléculas o bien muy pequeñas o bien muy solubles en las membranas lipídicas de las células de la glía. Existen algunas regiones del cerebro que no quedan protegidas por la barrera hematoencefálica: comprenden estructuras que dan respuestas específicas a hormonas existentes en la sangre u otras estructuras encargadas de controlar la composición química del flujo sanguíneo.

También se presentan problemas de transporte, aunque de otra índole, en el interior de las neuronas individuales debido a que una parte de la célula está constituida por fibras largas y estrechas. El axón, encargado de llevar el impulso nervioso del soma celular de una neurona hasta la sinapsis, puede llegar a alcanzar una longitud de varios milímetros o incluso centímetros. Las neuronas del cerebro adulto no pueden ser reemplazadas y deben durar toda la vida, por lo que han de existir mecanismos de renovación de todos sus componentes. Este requisito implica la síntesis, por parte de la célula, de enzimas y otras moléculas complejas. Esta síntesis sólo se puede realizar en la región del núcleo celular, es decir, en el cuerpo celular de la neurona. Por tanto, la renovación de los componentes del axón requiere un medio para transportar a dichos componentes a lo largo de distancias sustanciales en el interior celular. Efectivamente, se ha visto que existe un movimiento constante de proteínas y otros componentes procedente del soma celular y dirigido hacia la sinapsis, recorriendo toda la longitud del axón.

Este fenómeno de transporte axónico se descubrió hace más de 30 años gracias a Paul A. Weiss y sus colaboradores, de la Universidad de Chicago. Hasta entonces, se había supuesto de un modo general que el axoplasma (el líquido gelatinoso contenido en el axón) era sencillamente un soporte mecánico inerte de la membrana excitable encargada de propagar el impulso nervioso. No obstante, cuando Weiss realizó una constricción en un determinado punto del axón, observó que, al cabo de varios días, la fibra se había hinchado en el lado de la constricción más cercano al cuerpo celular y se había estrechado en el otro lado. Al soltar la ligadura, el axoplasma empantanado reemprendió su flujo habitual.

Actualmente se sabe que el axoplasma es una arteria que conduce un tráfico molecular intenso, en ambas direcciones, entre el soma y los pies terminales de los axones de la neurona. Ello implica la presencia de varios sistemas distintos, un sistema de transporte lento que hace alejarse el material del cuerpo celular a una velocidad de un milímetro diario aproximadamente, y un sistema de transporte más rápido en que el material fluye en ambas direcciones a velocidades entre 10 y 20 centímetros diarios. El sistema de transporte lento representa un flujo en masa de axoplasma portador de componentes importantes para el crecimiento y regeneración del axón; el sistema de transporte más rápido representa un flujo de componentes celulares más especializados, incluyendo algunos de los enzimas implicados en la síntesis de transmisores.

Todavía no se entiende cómo se logran estas distintas velocidades de transporte, pero, al parecer, tanto el mecanismo lento como el rápido están relacionados con el gran número de proteínas fibrosas que se observan en las microelectrografías de axones. Se ha conseguido trazar la red de las conexiones anatómicas concretas que existen entre las neuronas del cerebro siguiendo el transporte de proteínas radiactivas a lo largo de los axones en dirección a las sinapsis. También es posible determinar la localización del cuerpo celular de una neurona, aunque se halle en otra región del cerebro, partiendo de los pies terminales de esta misma neurona y tratándolos con el enzima peroxidasa de rábano, el cual tiene una especial capacidad para viajar en poco tiempo por el axón en dirección retrógrada, es decir, hacia el cuerpo celular.

La química de la función cerebral constituye uno de los campos más difíciles de estudiar. No se trata sólo de que las sustancias transmisoras estén presentes en cantidades pequeñas, casi imperceptibles, sino que el tejido cerebral es tan complejo desde el punto de vista estructural y químico que no es nada fácil aislar un sistema transmisor determinado con el fin de estudiarlo. Sin embargo, se han desarrollado nuevas técni-

TRANSPORTE AXONICO, que es el encargado de desplazar diversos componentes celulares, tales como vesículas y enzimas, desde su lugar de formación en el cuerpo neuronal hasta los terminales del axón, recorriendo una distancia que puede ser de varios milímetros o incluso centímetros. El transporte en dirección retrógrada, es decir, desde los pies terminales del axón hasta el cuerpo celular, mueve factores esenciales para la salud de la neurona. Se puede aprovechar el transporte axónico para trazar las vías nerviosas observando el movimiento, a lo largo de los axones, de moléculas marcadas con radiactividad o de enzimas tales como la peroxidasa de rábano.

cas que permiten superar estos importantes obstáculos. Uno de los hallazgos más relevantes, realizado a principios de los años sesenta, fue el descubrimiento, por parte de Victor P. Whittaker, de la Universidad de Cambridge, y por Eduardo De Robertis, de la Universidad de Buenos Aires, de que el tejido cerebral se puede disgregar suavemente homogenizándolo en una solución de azúcar, obteniéndose así unas partículas cerradas denominadas sinaptosomas, que están formadas por pies terminales intactos, separados de sus axones y cerrados formando estas vesículas. Los sinaptosomas contienen los mecanismos de síntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de los transmisores que se hallan asociados con el pie terminal, y pueden ser separados de otros componentes de la neurona mediante centrifugación. Esta técnica ha permitido a los neuroquímicos estudiar en el tubo de ensayo los mecanismos de la transmisión sináptica.

Pero quizás el avance técnico de mayor alcance sea el desarrollo de métodos que permiten una tinción selectiva de las neuronas que contienen un determinado transmisor. Una de las variantes consiste en convertir el transmisor natural en un derivado fluorescente que brillará al ser expuesto a la radiación ultravioleta en el microscopio de fluorescencia. Otra es inyectar moléculas de un transmisor marcadas con radiactividad en el cerebro de un animal experimental, donde serán selectivamente captadas por los pies terminales que normalmente liberan ese mismo transmisor; se pueden detectar los terminales radiactivos colocando cortes finos del tejido sobre película sensible a la radiación. Una tercera variante saca provecho de la elevada especificidad de los anticuerpos. Se aísla y purifica del tejido cerebral un enzima que esté implicado en la síntesis de un determinado transmisor. Se inyecta el enzima purificado en un animal experimental, donde induce la fabricación de anticuerpos que se combinan específicamente con el enzima. Se extraen y purifican luego los anticuerpos y se marcan con un colorante fluorescente o cualquier otro marcador. Finalmente, se utilizan para teñir de un modo selectivo las neuronas que contienen el enzima correspondiente.

Estas técnicas de tinción selectiva nos han proporcionado una abundante información sobre la distribución anatómica detallada de los distintos transmisores en los complejos circuitos neuronales del cerebro. Nos han revelado que los transmisores no tienen una distribución difusa por todo el tejido cerebral, sino que se localizan en centros discretos y en vías concretas. Los transmisores cuya distribución está mejor conocida son las monoaminas norepinefrina, dopamina y serotonina (cuyo nombre deriva del hecho de que cada una contiene un grupo amino único). Bengt Falck, de la Universidad de Lund, y Nils-Ake Hillarp, del Instituto Carolino de Suecia, fueron los primeros en demostrar que las neuronas que contienen monoaminas presentan fluorescencia verde o amarilla si se convierten los transmisores en derivados fluorescentes haciéndo-

MONOAMINAS

DOPAMINA

NOREPINEFRINA

SEROTONINA

ACETILCOLINA

HISTAMINA

AMINOACIDOS

ACIDO GAMMA-AMINOBUTIRICO (GABA)

ACIDO GLUTAMICO

GLICINA

TAURINA

CARBONO
OXIGENO
NITROGENO
S AZUFRE
HIDROGENO

SUSTANCIAS TRANSMISORAS: suelen ser moléculas de pequeño tamaño que contienen un átomo de nitrógeno cargado positivamente. Cada una de ellas tiene un efecto característico sobre las neuronas, excitador o inhibidor, aunque algunos transmisores son excitadores en una región del cerebro e inhibidores en otra. La histamina y la taurina son consideradas como "posibles" transmisores, ya que todavía no se tienen pruebas experimentales completas de que lo sean. Según dicta el principio de Dale, sólo se libera un transmisor de todos los terminales de un mismo axón. No obstante, hay excepciones.

los reaccionar con formaldehido o ácido glioxílico. Estos estudios han puesto de manifiesto que muchas de las células del cerebro que contienen norepinefrina se concentran en un pequeño grupo de neuronas del tallo cerebral denominado locus coeruleus. Los axones de estas neuronas están altamente ramificados y alcanzan diversas regiones, tales como el hipotálamo, el cerebelo y el encéfalo anterior. Se ha sugerido que la norepinefrina podría estar implicada en el mantenimiento del estado de vigilia, en el mecanismo cerebral de la recompensa, en el reposo nocturno con sueño y en la regulación del humor.

Las neuronas que contienen la monoamina transmisora dopamina se concentran en las regiones del encéfalo medio conocidas como substantia nigra y tegmentum ventral. Muchas de las neuronas que contienen dopamina proyectan sus axones hacia el encéfalo anterior, donde se cree que desempeñan un papel en la regulación de las respuestas emotivas. Otras fibras de dopamina terminan en una región cercana al centro del cerebro denominada cuerpo estriado. Parece que, en el cuerpo estriado, la dopamina desempeña un papel esencial en el control de los movimientos complejos. La degeneración de las fibras de dopamina que se proyectan sobre esta región está en el origen de la rigidez muscular y de los temblores característicos de la enfermedad de Parkinson.

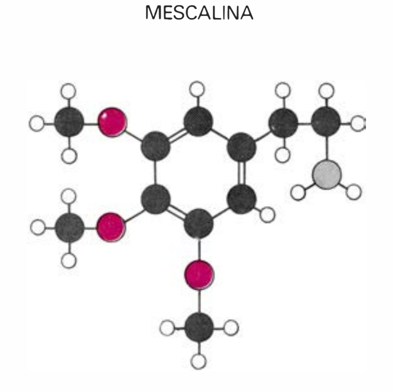
La monoamina transmisora serotonina se concentra en un grupo de neuronas situado en la región del tallo cerebral denominada núcleos del rafe. Las neuronas de este centro se proyectan sobre el hipotálamo, el tálamo y muchas otras regiones cerebrales. Se cree que la serotonina está implicada en la regulación de la temperatura, en la percepción sensorial y en la iniciación del reposo nocturno.

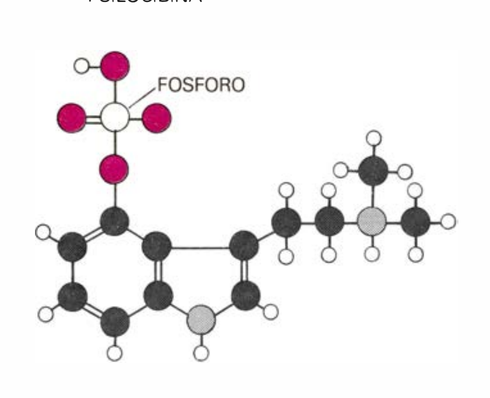
Se han identificado numerosos transmisores más, algunos de los cuales sólo son "posibles" transmisores ya que todavía no se tienen pruebas claras o directas de su intervención en la transmisión sináptica cerebral. Por ejemplo, parece que varios aminoácidos –los sillares para la construcción de las proteínas– actúan como transmisores. Los aminoácidos más comunes y más abundantes, el ácido glutámico y el ácido aspártico, tienen potentes efectos excitadores sobre la mayoría de las neuronas y quizá sean los transmisores excitadores más comunes en las sinapsis cerebrales. Se sabe también que el aminoácido más sencillo, la glicina, tiene los efectos de un transmisor inhibidor en la médula espinal.

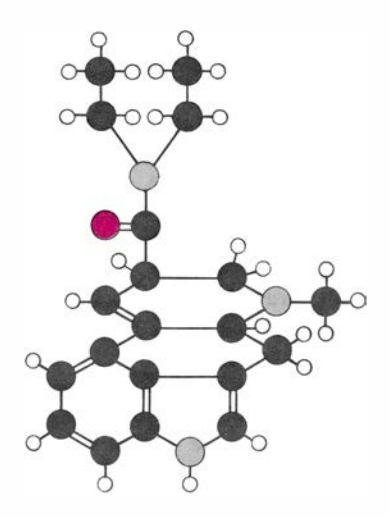
El transmisor inhibidor habitual del cerebro es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), un aminoácido que no se incorpora a las proteínas. El GABA es único entre los aminoácidos por el hecho de que se fabrica casi exclusivamente en el cerebro y en la médula espinal. Se ha estimado que un tercio de las sinapsis del cerebro emplean GABA como transmisor. Las neuronas que contienen GABA se pueden identificar de dos maneras: marcándolas con GABA radiactivo o tiñéndolas con anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, enzima que cataliza la síntesis de GABA. Resulta muy interesante la observación de que el ácido glutámico es candidato a transmisor excitador en el cerebro, mientras que el GABA, que sólo difiere del anterior por un grupo químico, es un transmisor inhibidor. Es evidente que las más mínimas diferencias en la estructura molecular de los transmisores pueden resultar en efectos fisiológicos completamente diferentes.

Los estudios en torno a los mecanismos del GABA en el cerebro han sido estimulados en los últimos años por el descubrimiento, por parte de Thomas L. Perry, de la Universidad de British Columbia, de que en la corea de Huntington, un síndrome neurológico heredado, se da un déficit específico en el GABA cerebral. La causa de los movimientos incontrolados que caracterizan a la enfermedad es una deterioración progresiva del cuerpo estriado en una edad mediana de la vida. Los análisis postmortem han revelado que la lesión cerebral consiste en la pérdida de neuronas inhibidoras que normalmente contienen GABA, lo que sugiere que la falta del transmisor sería responsable de forma específica de dicha enfermedad. Desgraciadamente, no es posible hoy intentar tratar a los pacientes administrándoles el GABA que les falta, ya que aún no se han hallado análogos del GABA capaces de penetrar la barrera hematoencefálica.

Recientemente, también se ha atribuido al GABA un papel de diana sobre la que actuarían los agentes antiangustiantes como el diacepán (Valium) y otros fármacos del tipo de las benzodiacepinas. Las benzodiacepinas son el tipo de fármacos psicoactivos más ampliamente recetados; no obstante, todavía estamos sin conocer su mecanismo de acción. Las pruebas experimentales de







LAS DROGAS ALUCINOGENAS presentan una semejanza estructural sorprendente con los transmisores monoamínicos, lo que parece indicar que sus potentes efectos sobre la conciencia pueden producirse por imitación de estos transmisores naturales en presencia de sus receptores sinápticos cerebrales. La mescalina tiene la estructura del anillo bencénico común a la dopamina y a la norepinefrina; la psilocibina y el LSD, de anillo indólico.

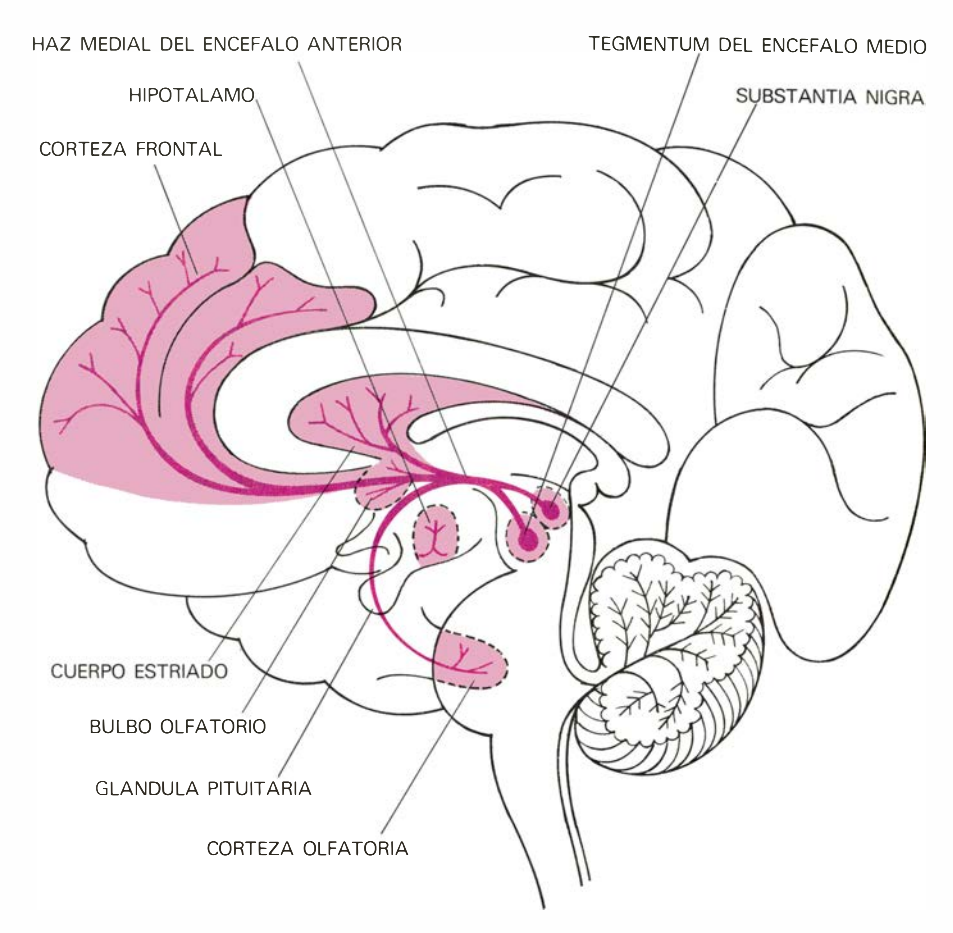
que se dispone sugieren que estos fármacos aumentan la eficacia del aminoácido GABA en los lugares receptores de éste en el cerebro.

A pesar de que se han identificado en el cerebro sitios de unión específicos para el diacepán, claramente distinguibles de los receptores del GABA, parece existir una interacción entre ambos tipos de receptores. Existe una posibilidad intrigante y es que el cerebro contenga alguna sustancia desconocida que actúe normalmente sobre los receptores del diacepán: sería un posible compuesto endógeno productor o aliviador de la ansiedad.

Además de identificar la estructura molecular y la distribución anatómica de las distintas sustancias transmisoras, los neuroquímicos han avanzado a pasos agigantados en el conocimiento de la secuencia exacta de los acontecimientos bioquímicos implicados en la transmisión sináptica. El proceso de la transmisión química requiere una serie de pasos: la síntesis del transmisor, su almacenamiento, su liberación, su reacción con el receptor y la terminación de las acciones del transmisor. Cada uno de estos pasos ha sido estudiado con todo detalle y se han descubierto fármacos que favorecen o bloquean selectivamente un paso específico. Estas investigaciones han permitido aclarar el mecanismo de acción de los fármacos psicoactivos y la relación que puede existir entre algunos trastornos neurológicos o mentales y defectos específicos de los mecanismos sinápticos.

El primer paso de la transmisión química es la síntesis de moléculas del transmisor en los pies terminales de las neuronas. Habitualmente, cada neurona posee tan sólo la maquinaria bioquímica que necesita para sintetizar un solo tipo de transmisor, el cual es liberado de todos los pies terminales de su axón. Las moléculas del transmisor no son fabricadas enteramente *de novo* sino que se derivan de una molécula precursora, normalmente un aminoácido, que es modificada mediante una serie de reacciones enzimáticas.

La síntesis de un transmisor puede requerir una sola etapa catalizada por un enzima (como en el caso de la acetilcolina) o hasta tres etapas (para la norepinefrina). En la síntesis de la norepinefrina, el material inicial es el aminoácido tirosina, que es absorbida por el pie terminal desde la circulación. La tirosina se convierte primero en la sustancia intermedia L-DOPA; un segundo enzima convierte luego a la L-DOPA en dopamina (que en sí misma también es un transmisor); un tercer enzima pasa la dopamina a norepinefrina.



VIAS DE LA DOPAMINA en el cerebro humano. Las neuronas que contienen dopamina tienen sus cuerpos celulares agrupados en dos pequeñas regiones del encéfalo medio: la substantia nigra y el tegmentum. Estas neuronas envían fibras muy ramificadas al cuerpo estriado, encargado de regular la actividad motora, y al sistema límbico, responsable de la conducta emotiva. También existe un pequeño conjunto de neuronas de dopamina en el hipotálamo que regulan la secreción de hormonas de la glándula hipofisiaria. Se ha asociado a la dopamina con dos trastornos cerebrales: una deficiencia del transmisor en el cuerpo estriado es la causa de la rigidez y los temblores de la enfermedad de Parkinson y un exceso en la zona límbica del encéfalo anterior puede estar implicado en la esquizofrenia.

Una vez fabricadas las moléculas del transmisor, se almacenan en el pie terminal del axón, en unos minúsculos sacos delimitados por una membrana llamados vesículas sinápticas. En un solo pie terminal hay millares de vesículas sinápticas y cada una de ellas contiene entre 10.000 y 100.000 moléculas de transmisor. Las vesículas sirven para proteger a las moléculas de transmisor de los enzimas situados dentro del pie terminal, ya que de no ser así los enzimas acabarían por destruirlas.

La llegada de un impulso nervioso al pie terminal del axón provoca la descarga, del pie terminal, de un gran número de moléculas de transmisor que se difunden en la hendidura sináptica. El mecanismo de la liberación todavía es objeto de controversia: algunos investigadores creen que las vesículas sinápticas se funden directamente con la membrana presináptica y descargan su contenido en el espacio sináptico; otros defienden que se libera un acervo móvil de moléculas de transmisor a través de unos canales especiales. De cualquier modo, el impulso nervioso es la causa de la liberación que se desencadena porque aumenta la permeabilidad del pie terminal a los iones calcio, los cuales se precipitan al interior del terminal y activan los mecanismos de liberación.

Las moléculas de transmisor liberadas cruzan velozmente el espacio lleno de líquido entre el terminal del axón y la membrana de la neurona receptora. Entonces actúan sobre unos lugares receptores específicos situados en la membrana postsináptica. Los receptores están constituidos por moléculas de proteína de gran tamaño, incrustadas en la matriz semifluida de la membrana celular, algunas partes de las cuales sobresalen por encima y por debajo de la membrana como si de icebergs flotantes se tratara. Existe una región de la superficie de la proteína receptora que está confeccionada de modo que corresponda exactamente con la forma y configuración de la molécula del transmisor; y,

así, ésta encaja en aquélla con la precisión y especificidad de una llave que se introduce en una cerradura.

La interacción del transmisor con su receptor altera la forma tridimensional de la proteína receptora, iniciando así una secuencia de acontecimientos. La interacción puede provocar la excitación o inhibición de una neurona, la contracción de una fibra muscular o la síntesis o secreción de una hormona de una célula glandular. En cada caso, el receptor transforma el mensaje codificado por la estructura molecular de la molécula de transmisor en una respuesta fisiológica específica. Algunas respuestas, como la contracción de un músculo voluntario, se dan en una fracción de segundo; otras, como la secreción de una hormona, requieren un lapso de tiempo de minutos e incluso de horas.

Muchos de los receptores de los transmisores tienen dos componentes funcionales: un lugar de unión para la molécula transmisora y un poro que atraviesa la membrana y presenta permeabilidad selectiva para algunos iones. La unión del transmisor al receptor cambia la forma de éste; el poro se abre y los iones situados tanto fuera como dentro de la célula se difunden haciendo disminuir sus gradientes de concentración, siendo el resultado una excitación o una inhibición de la frecuencia de emisión de impulsos de la neurona. La característica excitadora o inhibidora del potencial eléctrico generado por un transmisor depende de los iones específicos que se mueven y de la dirección de su movimiento. La acetilcolina es excitadora en la sinapsis entre un nervio y un músculo porque provoca la entrada en la célula de iones sodio cargados positivamente, despolarizando así el potencial de reposo negativo. Por otra parte, el GABA tiene un receptor cuyo poro presenta permeabilidad selectiva a los iones cloruro cargados negativamente. Cuando estos iones fluyen a través de los poros abiertos entrando en la célula diana, incrementan el potencial existente de un lado a otro de la membrana e inactivan temporalmente a la célula.

Otros transmisores, como la dopamina y la norepinefrina, parecen operar mediante un mecanismo más elaborado. A mediados de los años cincuenta, Earl

Ala	ALANINA	Leu	LEUCINA
Arg	ARGININA	Lys	LISINA
Asn	ASPARRAGINA	Met	METIONINA
Asp	ACIDO ASPARTICO	Phe	FENILALANINA
Cys	CISTEINA	Pro	PROLINA
Gln	GLUTAMINA	Ser	SERINA
Glu	ACIDO GLUTAMICO	Thr	TREONINA
Gly	GLICINA	Trp	TRIPTOFANO
His	HISTIDINA	Tyr	TIROSINA
Ile	ISOLEUCINA	Val	VALINA

Met-ENCEFALINA
Tyr Gly Gly Phe Met

Leu-ENCEFALINA
Tyr Gly Gly Phe Leu

SUSTANCIA P
Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met NH_2

NEUROTENSINA
p Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu

β-ENDORFINA
Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Val Lys Asn Ala His Lys Lys Gly Gln

ACTH (CORTICOTROPINA)
Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Tyr Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asp Gly Ala Glu Asp Glu Leu Ala Glu Ala Phe Pro Leu Glu Phe

ANGIOTENSINA II
Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe NH_2

OXITOCINA
Ile Tyr Cys
Gln Asn Cys Pro Leu Gly NH_2

VASOPRESINA
Phe Tyr Cys
Gln Asn Cys Pro Arg Gly NH_2

POLIPEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn NH_2

SOMATOSTATINA
Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp
Cys Ser Thr Phe Thr Lys

FACTOR LIBERADOR DE TIROTROPINA (TRH)
p Glu His Pro NH_2

FACTOR LIBERADOR DE HORMONA LUTEINIZANTE (LHRH)
p Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly NH_2

BOMBESINA
p Glu Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met NH_2

CARNOSINA
Ala His

PEPTIDO SIMILAR A LA COLECISTOQUININA
Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe NH_2

NEUROPEPTIDOS, o cadenas cortas de aminoácidos que se hallan en el tejido cerebral. Muchos de ellos se localizan en los terminales de los axones y son liberados mediante procesos dependientes del calcio, lo que hace suponer que son transmisores. No obstante, los neuropéptidos difieren de los transmisores hasta ahora identificados por el hecho de que parecen controlar fenómenos complejos tales como la sed, la memoria y el comportamiento sexual. Además, desempeñan una multiplicidad de papeles en las distintas partes del organismo. La somatostatina inhibe la liberación de la glándula pituitaria de la hormona de crecimiento, regula la secrecion de insulina y glucagón por el páncreas y funciona como un transmisor.

W. Sutherland, Jr., y sus colaboradores, del Case Western Reserve University, demostraron que tanto estos como otros transmisores incrementan o reducen la concentración de una sustancia que actúa como "segundo mensajero" en las células diana. A continuación, el segundo mensajero produce los efectos eléctricos o bioquímicos del transmisor, que sería el "primer mensajero". En un descubrimiento que más tarde le haría merecedor del premio Nobel de 1971 de Fisiología y Medicina, Sutherland identificó a la sustancia de "segundo mensajero" como la pequeña molécula monofosfato de adenosina cíclico, o AMP cíclico.

Según la hipótesis de Sutherland, la proteína receptora de la norepinefrina (y lo mismo para muchos otros transmisores) está acoplada, dentro de la membrana de la célula diana, al enzima adenilciclasa que cataliza la conversión del adenosíntrifosfato (ATP), molécula portadora de la energía celular, en AMP cíclico. La adenilciclasa suele estar inactiva pero, cuando la norepinefrina se une al receptor postsináptico, el enzima se pone en marcha automáticamente y empieza una rápida conversión de ATP en AMP cíclico en el interior de la célula. Seguidamente, el AMP cíclico actúa sobre la maquinaria bioquímica de la célula, iniciando la respuesta fisiológica característica del transmisor.

NEURONA RECEPTORA (EN LA MEDULA ESPINAL)
SUSTANCIA P
NEURONA SENSITIVA PRIMARIA
RECEPTORES DE SUSTANCIA P
RECEPTORES DE ENCEFALINA
ENCEFALINA
INTERNEURONA ESPINAL

HIPOTETICO MECANISMO DE RETENCION a nivel del primer relevo sináptico en la médula espinal, capaz de regular la transmisión de la información concerniente al dolor desde los receptores de dolor periféricos hasta el cerebro. En el asta dorsal de la médula espinal, hay neuronas internunciales que contienen el péptido transmisor encefalina y realizan sinapsis con los terminales del axón de las neuronas receptoras del dolor, las cuales utilizan a la sustancia P como transmisor. La encefalina liberada por las interneuronas inhibe la liberación de la sustancia P, de tal modo que la neurona receptora de la médula espinal recibe una menor estimulación excitadora y, por tanto, envía menos impulsos relacionados con el dolor al cerebro. Las drogas opiáceas actúan uniéndose a los receptores de encefalina desocupados, imitando los efectos supresores del dolor del sistema de la encefalina.

En consecuencia, el sistema del segundo mensajero es análogo a una carrera de relevos en que el transmisor le transmite su mensaje al AMP cíclico a nivel de la membrana celular. Evidentemente, la señal no es transmitida a una sola sino a muchos miles de moléculas de AMP cíclico, que se generan gracias a la adenilciclasa activada y asociada con cada uno de los receptores ocupados. Como resultado, la señal, muy débil, proporcionada por la interacción transmisor-receptor se amplifica varios miles de veces en el interior de la célula a través de la producción masiva de AMP cíclico.

La aplicación a la función cerebral de la teoría de Sutherland del segundo mensajero es uno de los campos más interesantes en la neuroquímica actual. En 1971, Floyd E. Bloom y sus colaboradores, del National Institute of Mental Health, demostraron que el AMP cíclico podía afectar a la transmisión de señales en las neuronas. Más tarde, Paul Greengard y su grupo, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, supusieron un papel del AMP cíclico en las acciones sinápticas de varios transmisores cerebrales, entre los que había que considerar la norepinefrina, la dopamina, la serotonina y la histamina. Greengard ha propuesto una hipótesis unificadora según la cual el AMP cíclico activaría unos enzimas específicos en la célula diana denominados proteínquinasas; estos enzimas actuarían seguidamente catalizando la incorporación de grupos fosfato en unas proteínas especiales de la membrana neuronal, alterando así la permeabilidad de la membrana a los iones y, por tanto, cambiando el grado de excitabilidad de la célula diana. Debido a que el sistema del segundo mensajero funciona de un modo relativamente lento en la escala de tiempo de los acontecimientos neuronales, parece ser más adecuado para explicar acciones de más larga duración de los transmisores en el cerebro, como pueden ser cambios lentos en el potencial de membrana y quizá también la formación de recuerdos a largo plazo. Una vez transmitido su mensaje, el AMP cíclico se inactiva en el interior de la célula por medio del enzima fosfodiesterasa. Los fármacos que inhiben a este enzima elevan, por tanto, el nivel de AMP cíclico en el interior de las células diana y ensalzan el efecto del transmisor. Resumiendo, podría decirse que existen dos tipos básicos de receptores de los transmisores: los receptores de acción rápida, que participan en la transmisión de información controlando el estado de permeabilidad de un poro iónico, y los receptores de acción más duradera, que inducen la formación de una sustancia "segundo mensajero" que, a su vez, provoca los efectos del transmisor en el interior de la neurona diana. Muchos transmisores poseen dos o más tipos de receptor. Así, la respuesta a la acetilcolina en la sinapsis entre una motoneurona y una fibra muscular se desencadena por un sencillo flujo de iones sodio a través de la membrana. En el cerebro, sin embargo, parece que la mayoría de los efectos de la acetilcolina se dan a través de otro segundo mensajero: la molécula de monofosfato de guanosina cíclico, o GMP cíclico. De un modo similar, se ha demostrado recientemente que la dopamina actúa también sobre dos tipos diferentes de receptores en el cerebro: los receptores D1, que están acoplados a un sistema de segundo mensajero con AMP cíclico, y los receptores D2, que no poseen dicho acoplamiento.

Cuando una molécula de transmisor se ha unido a su receptor, debe ser rápidamente inactivada; si no fuera así, actuaría durante un tiempo excesivo y se perdería la precisión en el control de la transmisión. La única manera de que las fibras nerviosas puedan conducir varios centenares de impulsos por segundo es que la membrana postsináptica recupere su potencial de reposo en el intervalo de una fracción de milisegundo. Algunos transmisores son inactivados por enzimas situados en el espacio sináptico. Así, la acetilcolina se destruye en presencia del enzima acetilcolinesterasa, que es capaz de hidrolizar 25.000 moléculas de transmisor por segundo. La norepinefrina se inactiva en la sinapsis por un mecanismo totalmente diferente.

Julius Axelrod y sus colaboradores, del National Institute of Mental Health,

hallaron que la norepinefrina, tras ser liberada del pie terminal del axón, es rápidamente bombeada de nuevo hacia el interior del terminal. Posteriormente, las moléculas de norepinefrina recuperadas bien son destruidas por los enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminooxidasa (MAO) presentes en el terminal nervioso, bien son recicladas dentro de las vesículas sinápticas. Desde aquellas observaciones, se han comprobado mecanismos de reabsorción similares en otros transmisores como dopamina, serotonina y GABA. La reabsorción tiene la ventaja evidente, con respecto a la degradación enzimática, de que las moléculas del transmisor pueden conservarse durante varios ciclos de liberación y recuperación.

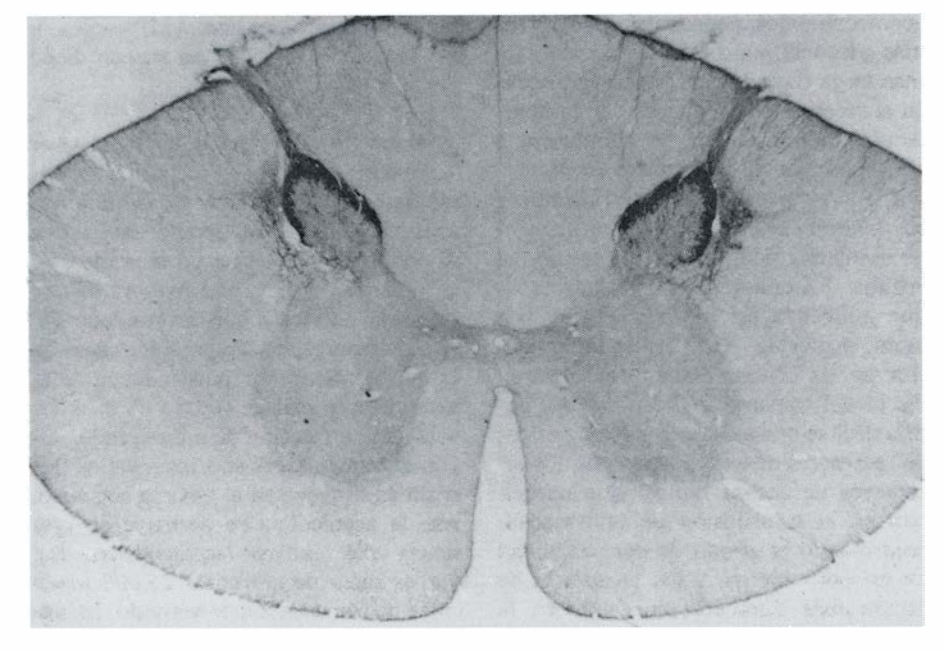
La comprensión de las distintas etapas de la transmisión sináptica ha acarreado el esclarecimiento, en gran manera, del modo de acción de los fármacos psicoactivos. Algunos fármacos ejercen su acción potenciando o inhibiendo la liberación, del pie terminal del axón, de un transmisor dado. Por ejemplo, el potente estimulante anfetamina desencadena la liberación, en el cerebro, de dopamina de los terminales nerviosos. La dopamina es un transmisor que se relaciona, en el cerebro, con el estado de vigilia y los sistemas del placer. Una utilización abusiva de anfetamina por parte del individuo adicto puede llevar a la desorganización de los procesos de razonamiento, alucinaciones y manías persecutorias, síntomas todos ellos muy similares a los que se encuentran en algunas formas de esquizofrenia. Tanto éstas como otras observaciones han auspiciado la hipótesis de que posiblemente una hiperactividad en los sistemas cerebrales de dopamina sea la responsable de los síntomas observados en la esquizofrenia.

Otro hallazgo lleno de intriga es el de que los fármacos antiesquizofrénicos, de los que se han sintetizado una amplia gama, como la clorpromacina (Toracina) y el haloperidol (Haldol), comparten la propiedad de unirse fuertemente a los receptores de dopamina en el cerebro, impidiendo así que el transmisor natural los active. Este descubrimiento ha demostrado ser uno de los filones más prometedores en la investigación moderna sobre la esquizofrenia. Los estudios más recientes sugieren que la esquizofrenia se halla asociada a una hiperproducción de dopamina o a una hipersensibilidad al transmisor de determinadas regiones del cerebro. Los trabajos llevados a cabo en mi laboratorio del Neurochemical Pharmacology Unit, del British Medical Research Council, y por T. J. Crow, del Medical Research Centre de Londres, como también por Philip Seeman, de la Universidad de Toronto, han revelado la existencia de concentraciones anormalmente altas de dopamina y receptores de dopamina en los cerebros de esquizofrénicos fallecidos, particularmente en el sistema límbico, un sistema de regiones cerebrales que se relaciona con la conducta emotiva. Las vías de la dopamina en estas regiones quizá sean un punto de ataque primario por parte de los fármacos antipsicóticos.

También muchos fármacos psicoactivos pueden actuar imitando a los transmisores naturales a nivel de sus receptores postsinápticos. Muchas drogas alucinógenas guardan semejanzas estructurales con transmisores naturales: la mescalina es similar a la norepinefrina y a la dopamina, y tanto el LSD como la psilocibina están relacionados con la serotonina. Estos fármacos quizás actúen, pues, sobre los mecanismos de las monoaminas, aunque todavía se desconoce sus modos de acción concretos. El LSD destaca por su extraordinaria potencia: una cantidad tan insignificante como 75 microgramos (un granito apenas visible) es suficiente para inducir alucinaciones.

Las drogas del grupo de las metilxantinas, como la cafeína y la teofilina, según se cree, ejercerían su acción a través del sistema del segundo mensajero. Inhiben de forma específica al enzima fosfodiesterasa, que degrada al AMP cíclico; y así su efecto último es incrementar la cantidad de AMP cíclico generada en respuesta al transmisor. En consecuencia, estas drogas ejercen sobre el cerebro una acción general de tenue estimulación. La cafeína es el principal ingrediente activo del café y del té; la teofilina, un estimulante más débil, se encuentra principalmente en el té. Cada año se consumen miles de millones de kilogramos de café y de té, haciendo así de las metilxantinas las drogas de uso más comúnmente extendido.

Finalmente, existen algunos fármacos que potencian los efectos de un transmisor mediante el bloqueo de su degradación a nivel de sinapsis. Un tipo de este grupo de fármacos está representado por la iproniazida (Marsilida) y por otras drogas que inhiben al enzima monoaminooxidasa, encargado de degradar la norepinefrina, la dopamina y la serotonina. A raíz de dicho bloqueo por parte del enzima, se registra una acentuación de los efectos estimulantes de estas monoaminas, lo que explica muy bien las acciones antidepresivas de tales fármacos. Un segundo grupo de fármacos antidepresivos, los tricíclicos, amplifica también los efectos de la norepinefrina y la serotonina en el cerebro. Estos fármacos, cuyos representantes más conocidos son la imipramina (Tofranil) y la amitriptilina (Elavil), bloquean la reabsorción de la norepinefrina y la serotonina de la sinapsis; la droga estimulante cocaína, al parecer, también funciona por el mismo mecanismo. Estas observaciones han hecho pensar que la depresión podría ir asociada con niveles bajos de transmisores del tipo amina en las si-



LA LOCALIZACION DE LA SUSTANCIA P en la médula espinal del mono pudo llevarse a cabo tratando al tejido con anticuerpos específicos marcados con un compuesto que tiñe de color oscuro. Tan sólo vemos el colorante en las astas dorsales de la médula espinal, astas que reciben la entrada de fibras periféricas que conducen estímulos dolorosos. La micrografía es obra de Stephen Hunt, de Cambridge.

napsis cerebrales, mientras que las manías tendrían que ver con unos niveles excesivamente altos de esos mismos transmisores.

El número de sistemas de mensajeros químicos cuya existencia en el cerebro ha sido comprobada se ha incrementado de un modo notable en los últimos años debido al descubrimiento de una nueva familia de compuestos cerebrales: los neuropéptidos. Estas moléculas son cadenas de aminoácidos (cuya longitud oscila entre dos y 39 aminoácidos) que se han localizado en el interior de las neuronas y que se consideran como posibles sustancias transmisoras. Algunas de ellas se habían identificado anteriormente como hormonas segregadas por la glándula hipofisiaria (ACTH, vasopresina), como hormonas locales del intestino (gastrina, colecistoquinina) o como hormonas segregadas por el hipotálamo para controlar la liberación de otras hormonas de la glándula hipofisiaria (factor liberador de hormona luteinizante y somatostatina).

Los neuropéptidos más recientes y de mayor interés son las encefalinas y las endorfinas. Se trata de compuestos endógenos del cerebro que presentan una similitud sorprendente con la morfina, el fármaco narcótico derivado de la adormidera del opio. El descubrimiento de estos péptidos fue subsiguiente a la comprobación de que determinadas regiones del cerebro se unían a las drogas opiáceas con un grado de afinidad muy elevado. Los receptores opiáceos se detectaron midiendo la unión de compuestos opiáceos radiactivos a fragmentos de membranas neuronales. Estas técnicas de marcaje de los receptores opiáceos fueron desarrolladas simultáneamente por tres grupos de investigadores dirigidos por Solomon H. Snyder y Candace B. Pert, de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, por Eric J. Simon, de la de Nueva York, y por Lars Terenius, de la Universidad de Uppsala, respectivamente. Estos científicos hallaron que los receptores opiáceos estaban concentrados en aquellas regiones del cerebro de los mamíferos y de su médula espinal que se encuentran relacionadas con la percepción y la integración del dolor y la experiencia emotiva.

Más tarde, en 1975, John Hughes y Hans W. Kosterlitz, de la Universidad de Aberdeen, aislaron dos péptidos cuya presencia era natural en el cerebro y que formaban fuertes uniones con los receptores opiáceos; a los péptidos se les dio el nombre de encefalinas. Ambas encefalinas son cadenas de cinco aminoácidos; su secuencia es idéntica, a excepción del aminoácido terminal, que en un caso es metionina y en el otro leucina. Poco después se identificaron otros péptidos similares a la morfina, las endorfinas, que se hallaron en la glándula pituitaria. Experimentos recientes han sugerido que los variados procedimientos empleados para tratar el dolor crónico –acupuntura, estimulación eléctrica directa del cerebro e incluso hipnosis– ejercen su acción permitiendo la liberación de encefalinas o endorfinas en el cerebro y la médula espinal. Esta hipótesis se basa en la observación de que la eficacia de todos estos procedimientos puede bloquearse en gran parte administrando naloxona (Narcan), un fármaco que bloquea específicamente la unión de la morfina con el receptor opiáceo.

Se ha demostrado que muchos de los neuropéptidos hallados en el cerebro de los mamíferos están concentrados en los pies terminales de ciertos grupos de neuronas, y se sabe que varios de ellos son liberados de los terminales del axón mediante un proceso dependiente del calcio. Todos estos hallazgos, junto con la observación de que cantidades diminutas de neuropéptidos producen importantes efectos sobre la actividad neuronal o sobre el comportamiento de animales experimentales, parecen constituir una prueba segura de que esos compuestos podrían constituir una nueva familia de transmisores. No obstante, en la mayoría de los casos, no se tienen todavía argumentos experimentales suficientes para sentar las bases de una conclusión definitiva.

De entre los neuropéptidos, quizás el candidato con más probabilidades para ser un transmisor es la llamada sustancia P, una cadena formada por 11 aminoácidos. Se halla presente en varias vías neuronales específicas del cerebro como también en fibras sensitivas primarias de nervios periféricos. Algunas de estas neuronas sensitivas, cuyos cuerpos celulares se encuentran en ganglios sensoriales a cada lado de la médula espinal, contienen sustancia P y la liberan de los terminales de su axón en las sinapsis que realizan con las neuronas de la médula espinal. Debido a que la sustancia P excita aquellas neuronas espinales que responden con mayor facilidad a los estímulos dolorosos, se ha supuesto que la sustancia es un transmisor sensitivo específicamente asociado a la transmisión de información relacionada con el dolor, procedente de receptores del dolor periféricos y dirigida al sistema nervioso central.

El péptido encefalina, semejante a la morfina, también se halla presente en cantidades importantes en unas pequeñas neuronas situadas en la parte de la médula espinal que recibe la entrada de las fibras que contienen sustancia P. En el Neurochemical Pharmacology Unit del Medical Research Council, Thomas Jessel y el autor han demostrado que la encefalina y las drogas opiáceas son capaces de suprimir la liberación de la sustancia P de las fibras sensitivas. Por consiguiente, es posible que las neuronas que contienen encefalina regulen la aportación al cerebro de información acerca de estímulos dolorosos mediante modulación de la liberación de la sustancia P en el primer relevo de la vía sensitiva en el sistema nervioso central. Es posible que también se produzcan interacciones inhibidoras similares a niveles más altos en el cerebro. La sustancia P no es el único posible transmisor hallado en las neuronas sensitivas; también existen otros, entre los cuales se han identificado a la angiotensina, la colecistoquinina, la somatostatina y el ácido glutámico. De ello se desprende que, cuanto más se conoce acerca de los transmisores sensitivos y de sus mecanismos de modulación en la médula espinal, más aumenta la complejidad química, ya desconcertante, que surge de dicho conocimiento.

Los neuropéptidos presentan una característica digna de destacar en el cerebro: nos referimos a la naturaleza global de algunos de sus efectos. La administración de cantidades diminutas de un neuropéptido (que suele ser directa al cerebro para prescindir de la barrera hematoencefálica) puede desencadenar en animales experimentales un patrón de comportamiento complejo pero altamente específico. Por ejemplo, la inyección intracerebral de cantidades medibles en nanogramos del neuropéptido angiotensina II provoca en los animales una acción de beber intensa y prolongada, aunque no estuvieran previamente sedientos. Otro péptido, el factor liberador de hormona luteinizante, induce una conducta sexual femenina característica cuando se inyecta en el cerebro de una rata hembra. Más sorprendente todavía es el hecho, demostrado por David de Wied y sus colaboradores, de la Universidad de Utrecht, de que la administración de pequeñas cantidades del neuropéptido vasopresina produce en animales de laboratorio una mejora notable en la memoria de tareas aprendidas. Actualmente se están llevando a cabo unos ensayos clínicos preliminares con este agente para poder averiguar si podría tener algún efecto beneficioso en pacientes que sufren de pérdidas de memoria.

Por todo ello, parecería que los neuropéptidos son mensajeros químicos de unas características diferentes de las de los transmisores antes identificados: al parecer, representan un medio global para codificar químicamente patrones de actividad cerebral asociados con funciones determinadas, como pueden ser el equilibrio hídrico del cuerpo, la conducta sexual y el dolor o el placer. Constituyó una observación insospechada el que péptidos biológicamente activos que en un principio se encontraron en el tracto gastrointestinal, tales como la gastrina, la sustancia P, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y la colecistoquinina, también se hallaran presentes en el sistema nervioso central. Inversamente, algunos péptidos originariamente hallados en el cerebro se han descubierto más tarde en el intestino (somatostatina, neurotensina y encefalinas). Todo parece indicar que estos péptidos desempeñan una multiplicidad de papeles, actuando como hormonas locales o como transmisores en el tracto gastrointestinal y como transmisores globales en el cerebro. Roger Guillemin, del Salk Institute, ha avanzado la teoría de que las múltiples funciones de los neuropéptidos quizá se deban al oportunismo del proceso evolutivo, en el que una molécula que desempeña una función puede ser adaptada para desempeñar otra distinta en un lugar y un tiempo diferentes.

También existen algunos otros compuestos que parecen desempeñar un papel de modulación en la comunicación entre neuronas. Las prostaglandinas, que consisten en un anillo de cinco carbonos con dos largas cadenas carbonadas, presentan niveles elevados en el tejido cerebral y producen una variedad de efectos sobre las neuronas de tipo excitador o inhibidor, según la estructura molecular exacta de la prostaglandina en cuestión y la identidad de la célula diana. Mientras que los transmisores tienen efectos rápidos y pasajeros, las prostaglandinas producen cambios a largo plazo en la polarización de la membrana neuronal, sugiriendo, por tanto, que su papel es más el de reguladores que de transmisores. Es posible que actúen en concierto con los transmisores alterando sutilmente sus efectos.

Todavía tenemos otra serie de compuestos que desempeñan un papel nutritivo que no propiamente mensajero. Se cree que estas sustancias "tróficas" son segregadas por los terminales nerviosos y que tienen por misión mantener la viabilidad de la célula diana; existen otras sustancias tróficas que son absorbidas por los terminales y transportadas por el axón de forma retrógrada con el fin de nutrir a la neurona propiamente dicha. Constituye un fenómeno bien conocido el de la atrofia muscular que sigue a la sección del nervio que inervaba al músculo. Quizás ello se deba a la incapacidad de las células musculares para obtener las sustancias tróficas que necesitan. Existen varias enfermedades cerebrales degenerativas que podrían ser el resultado de un fallo de las neuronas centrales en su intercambio de sustancias tróficas. La sustancia trófica que mejor se conoce actualmente es el llamado factor de crecimiento neuronal (NGF), una proteína que es esencial para la diferenciación y supervivencia de neuronas sensitivas periféricas y neuronas simpáticas y que quizá también tenga un papel en el mantenimiento de las neuronas centrales contenedoras de monoaminas.

Además de alargarse constantemente la lista de transmisores químicos, se está haciendo patente asimismo una gran variedad de mecanismos distintos por los que los transmisores pueden ejercer su acción. Por ejemplo, en lugar de excitar o inhibir directamente una neurona diana, un transmisor liberado de un pie terminal puede actuar presinápticamente sobre un pie terminal adyacente, incrementando o disminuyendo la liberación del transmisor de ese pie terminal. También está claro que pueden existir diferentes tipos de receptores para una determinada sustancia transmisora (algunos en que participan sistemas de segundo mensajero y otros en que no), explicando así que una misma sustancia tenga efectos excitadores e inhibidores en distintas regiones del cerebro. Es posible que incluso aquel viejo principio (sugerido por primera vez por Sir Henry Dale), según el cual la neurona liberaría un solo y mismo transmisor en todos sus pies terminales, no sea inviolable: se ha visto que varios neuropéptidos coexisten en las mismas neuronas con la norepinefrina y la serotonina. Sigue sin saberse el significado funcional de estos sistemas bitransmisores. Además, quedan todavía casi totalmente velados qué trastornos químicos subyacen a enfermedades tan extendidas como la epilepsia, la demencia senil, el alcoholismo, la esquizofrenia y la depresión. A pesar de que los estudios sobre los sistemas de transmisores del cerebro ya nos han proporcionado pistas importantes para la comprensión de los mecanismos químicos del aprendizaje, la memoria, el sueño y el humor, es evidente que nos esperan todavía descubrimientos más interesantes.

Mecanismos cerebrales de la visión

Los estudios sobre la actividad y la organización espacial de las neuronas en el córtex visual primario revelan una arquitectura funcional que puede ser la base del procesamiento de la información sensorial en el córtex

David H. Hubel y Torsten N. Wiesel

Considerado como una especie de invento de la evolución, debemos reconocer en el córtex cerebral uno de los capítulos de mayor éxito en la historia de los seres vivos. En los vertebrados inferiores a los mamíferos el córtex cerebral es minúsculo, si puede decirse que existe en absoluto. De repente, adquiere proporciones notables en los mamíferos más inferiores, empieza a dominar el cerebro en los carnívoros y aumenta enormemente en los primates; en el hombre envuelve casi por completo al resto del cerebro, tendiendo a ocultar las demás partes. El grado en que un animal depende de un órgano es un índice de la importancia de este órgano incluso más convincente que el tamaño; y la dependencia del córtex ha aumentado rápidamente al ir evolucionando los mamíferos. Un ratón sin córtex parece bastante normal, al menos a primera vista; un hombre sin córtex es casi un vegetal, mudo, ciego e insensible a los estímulos.

Lamentablemente, nuestro conocimiento de este órgano grande e indispensable sigue siendo todavía incompleto. Ello se debe en parte a que es muy complejo, no sólo desde el punto de vista estructural, sino también en sus funciones, y en parte a que, con mucha frecuencia, los neurobiólogos erraron en la apreciación de tales funciones. Sin embargo, el panorama está cambiando al mejorar las técnicas y al ir aprendiendo los investigadores a manejárselas con el elevadísimo número de neuronas intrincadamente conectadas que son los elementos básicos del córtex, con los impulsos que transmiten y con las sinapsis que las ponen en conexión. En este artículo pretendemos esbozar el actual estado del conocimiento de una subdivisión del córtex: el córtex visual primario (conocido también como córtex estriado o Area 17), la más fundamental de las regiones corticales empeñadas en la visión. Ello nos conducirá necesariamente al tema relacionado de la percepción visual, pues el funcionamiento de un órgano no puede separarse fácilmente de su objetivo biológico.

El córtex cerebral, una placa muy replegada de tejido neural de unos dos milímetros de espesor, es una corteza externa que recubre (y en cierta medida se repliega debajo de) los hemisferios cerebrales. En el hombre su superficie total, si se extendiera, sería de unos 1400 centímetros cuadrados. (En un artículo que publicó uno de nosotros, en 1963, en *Scientific American*, daba una superficie de 18.500 centímetros cuadrados, y fue rápidamente corregido por un amigo neuroanatomista de Toronto, quien sostenía que era de 1400 centímetros cuadrados – "al menos eso es lo que tienen los canadienses".) Presumiblemente, el replegamiento es, sobre todo, el resultado de tener que empaquetar una estructura tan insólita dentro de una caja del tamaño del cráneo.

Una primera observación del tejido cortical bajo el microscopio muestra un número enorme de neuronas: alrededor de 10^5 (100.000) por cada milímetro cuadrado de superficie, lo que sugiere que el córtex en su totalidad posee unos 10^{10} (10.000 millones) de neuronas. Los cuerpos celulares se disponen en media docena de capas que son, alternativamente, pobres y ricas en células. En contraste con estos marcados cambios de densidad celular en capas sucesivas a distintas profundidades del córtex, hay una uniformidad notable de un lugar a otro en el plano de una capa determinada y en cualquier dirección dentro de este plano. El córtex es bastante uniforme, desde el punto de vista morfológico, en dos de sus dimensiones.

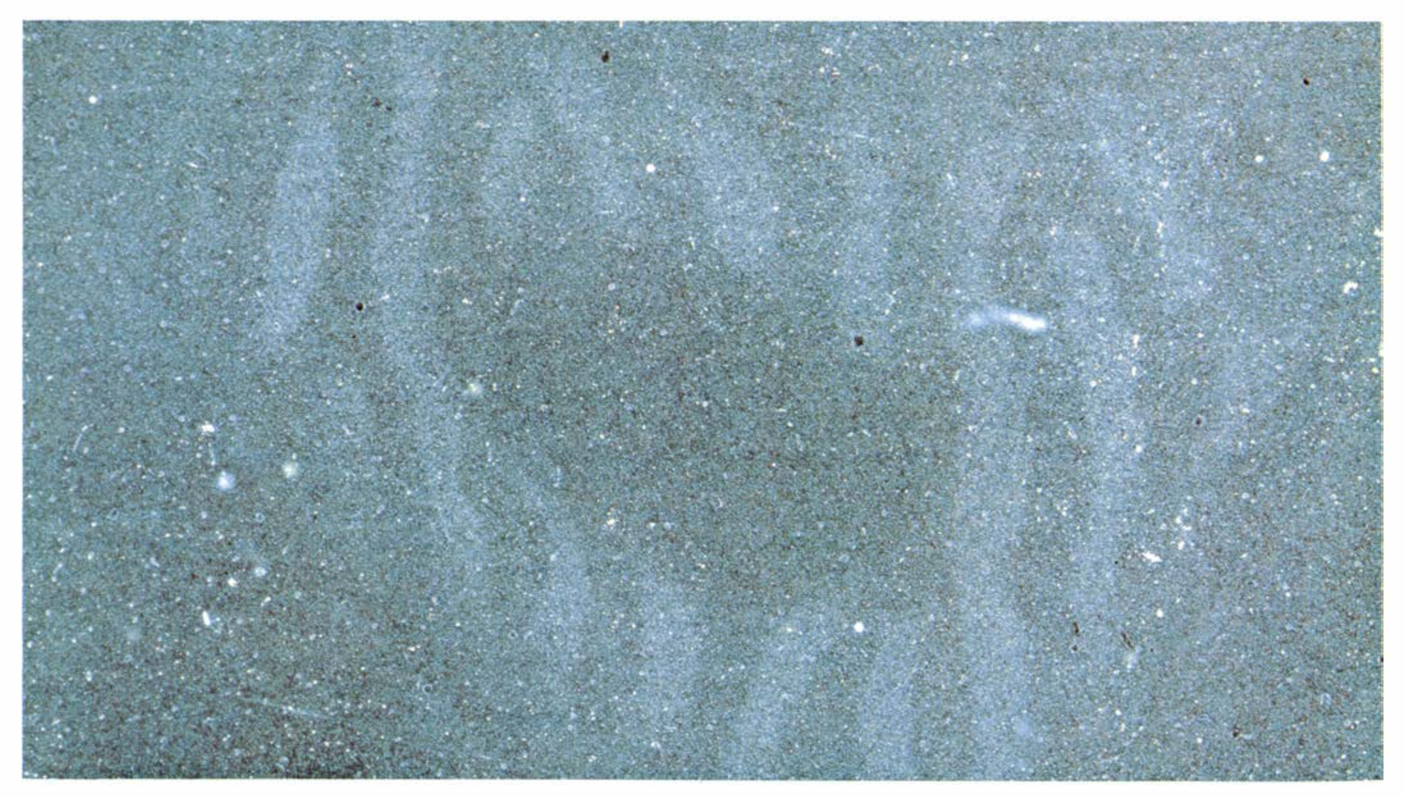
Una de las primeras ideas sobresalientes en torno a la organización cortical surgió a finales del siglo XIX, cuando se empezó a comprender gradualmente que esta placa de tejido relativamente uniforme se hallaba subdividida en varias regiones distintas dotadas de funciones muy diferentes. Las pruebas procedían de fuentes clínicas, fisiológicas y anatómicas. Se advirtió que una lesión cerebral, según su localización, podía producir parálisis, ceguera, torpor o pérdida del habla; la ceguera podía ser total o limitarse a la mitad o menos del mundo visual, y el entumecimiento podía afectar a la extremidad entera o a unos cuantos dedos. La constancia de la relación entre un defecto determinado y la localización de la lesión condujo gradualmente a cartografiar las más evidentes de estas regiones especializadas, a saber, las regiones visual, auditiva, somatestésica (de sensación corporal), del habla y motriz.

En muchos casos, una observación atenta con el microscopio a una preparación de córtex teñida para ver cuerpos celulares mostraba que, a pesar de la relativa uniformidad, había variaciones estructurales, en particular en la pauta de las capas, que se correlacionaban bien con las subdivisiones definidas clínicamente. Se obtuvo una nueva confirmación a partir de las observaciones de la localización (en la superficie del cerebro) de las ondas eléctricas cerebrales que se producían cuando un animal era estimulado al tocarle el cuerpo, percutiendo o tintineando en su oído o arrojando destellos de luz ante sus ojos. De forma similar, se pudieron cartografiar las zonas motrices al estimular eléctricamente el córtex y observar qué parte del cuerpo del animal se movía.

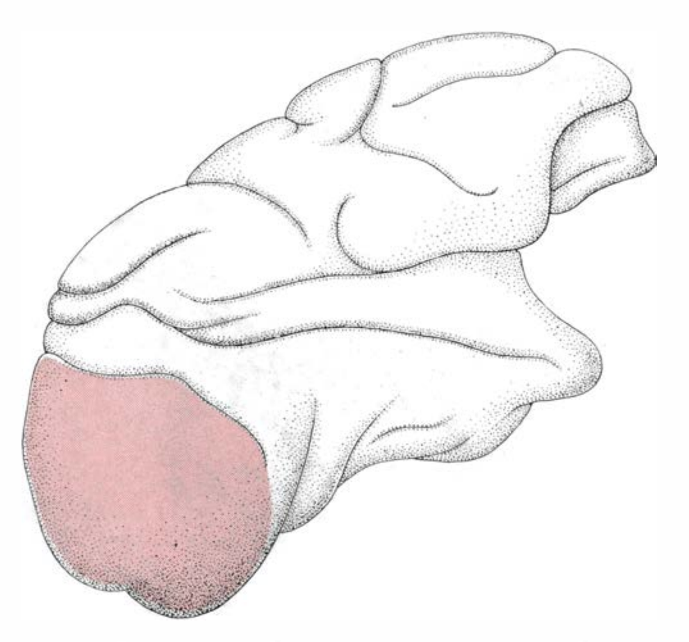
Esta cartografía sistemática del córtex condujo pronto a una conclusión fundamental: la mayor parte de las zonas sensoriales y motrices contenían mapas bidimensionales sistemáticos del mundo que representaban. La destrucción de una breve región dada del córtex podía producir la parálisis de un brazo; una lesión similar en otra región redu-

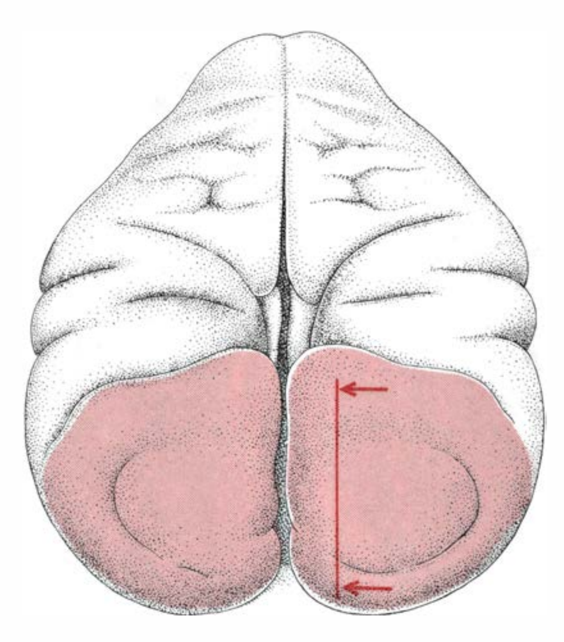


COLUMNAS DE DOMINANCIA OCULAR, uno de los dos sistemas principales que caracterizan la arquitectura funcional del córtex visual primario; en esta autorradiografía de campo oscuro de una sección del córtex de un macaco aparecen como manchas brillantes periódicas. Las columnas (que en realidad son placas curvadas del córtex, que aquí se ve en una sección transversal de un corte cerebral realizado perpendicularmente a la superficie) son regiones en las que todas las neuronas responden más activamente al ojo derecho que al izquierdo; las regiones oscuras que separan las manchas brillantes son columnas de preferencia por el ojo izquierdo. La autorradiografía se realizó inyectando un aminoácido marcado radiactivamente en el ojo derecho de un animal anestesiado. El aminoácido fue absorbido por los cuerpos celulares de la retina y transportado a través del núcleo geniculado lateral, una estación de tránsito en el cerebro, hasta las células del córtex. Se recubrió una sección de cerebro con emulsión fotográfica, que se expuso durante varios meses y después fue revelada. Los granos de plata expuestos que se extienden sobre las regiones radiactivas forman las manchas reflectoras de luz que representan las columnas de dominancia ocular. El córtex cerebral es una placa, muy replegada y evolucionada, de tejido neural.



PAUTA DE DOMINANCIA que se advierte en su aspecto frontal en una autorradiografía de transporte axónico de una sección del cerebro paralela (no perpendicular) a la superficie del córtex visual primario. Como puede verse en la autorradiografía de la parte superior de la página, el marcado es más brillante en una capa del córtex replegado, la capa IV. A este nivel terminan los axones que aportan información visual al córtex y, por tanto, donde se acumula el marcador. Esta sección se cortó en un plano tangente a la superficie en domo del córtex y exactamente por debajo de la capa IV, que por ello aparece como un anillo de bandas brillantes aproximadamente paralelas. Estas son las regiones de dominancia ocular marcadas radiactivamente, que ahora se ven desde arriba y no oblicuamente. La anchura real de las regiones de dominancia ocular es típicamente de unos 0,4 milímetros.





CORTEX VISUAL PRIMARIO, denominado también córtex estriado o Area 17. Es una región del córtex cerebral, una placa de neuronas formada por varias capas que rodea el cerebro de los primates. En el cerebro del macaco, que se ve aquí lateralmente (*izquierda*) y desde arriba y detrás (*derecha*), el córtex visual primario (*zonas coloreadas*) ocupa la mayor parte de la superficie expuesta de los dos lóbulos occipitales. Se curva asimismo alrededor de la superficie medial entre los dos hemisferios cerebrales. Continúa en un pliegue complejo por debajo de la superficie externa convexa, como se indica en una sección parasagital cortada a lo largo de la línea de color y que se observa en la dirección indicada por las flechas de color.

cida determinaba el entumecimiento de una mano o del labio superior, o la ceguera en una pequeña región del mundo visual. Si se implantaban electrodos en el córtex de un animal, al tocar una extremidad se registraba una serie, correspondientemente localizada, de potenciales eléctricos. Resultaba evidente que el cuerpo estaba cartografiado de forma sistemática sobre las zonas sensoriales y motrices somáticas; el mundo visual estaba cartografiado sobre el córtex visual primario, una zona del lóbulo occipital que en el hombre y el macaco (el animal en el que se han llevado a cabo principalmente nuestras investigaciones) cubre unos 15 centímetros cuadrados.

En el córtex visual primario el mapa no se complica con intervalos y discontinuidades, si exceptuamos la notable división del mundo visual a nivel de la mitad exacta, con la mitad izquierda proyectada sobre el córtex cerebral derecho y la mitad derecha proyectada sobre el córtex izquierdo. El mapa del cuerpo, más complicado, quizá no se comprende todavía bien en toda su extensión. Pero es sistemático, e igualmente entrecruzado, con el lado derecho del cuerpo que se proyecta sobre el hemisferio izquierdo y el lado izquierdo que lo hace sobre el hemisferio derecho. (Vale la pena señalar que nadie tiene la más remota idea acerca del por qué las rutas del sistema nervioso muestran esa sorprendente tendencia a cruzarse.)

Característica importante de los mapas corticales es su distorsión. La escala de los mapas varía, al igual que en una proyección de Mercator; para el córtex, la regla es que las regiones de mayor discriminación o de función más precisa ocupan relativamente más zona cortical. Para la superficie del cuerpo, un milímetro de superficie de los dedos, los labios o la lengua se proyecta sobre más córtex que un milímetro de tronco, nalgas o espalda; en la visión, la parte central de la retina tiene una representación unas 35 veces más detallada que la parte periférica lejana.

Aunque los avances ocurridos en el sector de la cartografía de las proyecciones corticales fueron importantes, tendieron durante algún tiempo a distraer el pensamiento del problema real, a saber: de qué manera, exactamente, analiza el cerebro la información. Era como si la representación pudiera ser un fin en sí misma en lugar de servir a una finalidad más sutil; como si lo que el córtex hiciese fuese complacer a algún geniecillo que estuviera sentado en el interior de la cabeza y supervisara las imágenes que se movían a través del córtex. A lo largo de este artículo demostraremos que, cuando menos para la visión, el mundo está representado en una forma muchísimo más distorsionada; cualquier geniecillo que intentara entresacar información de la proyección cortical acabaría perplejo y desconcertado.

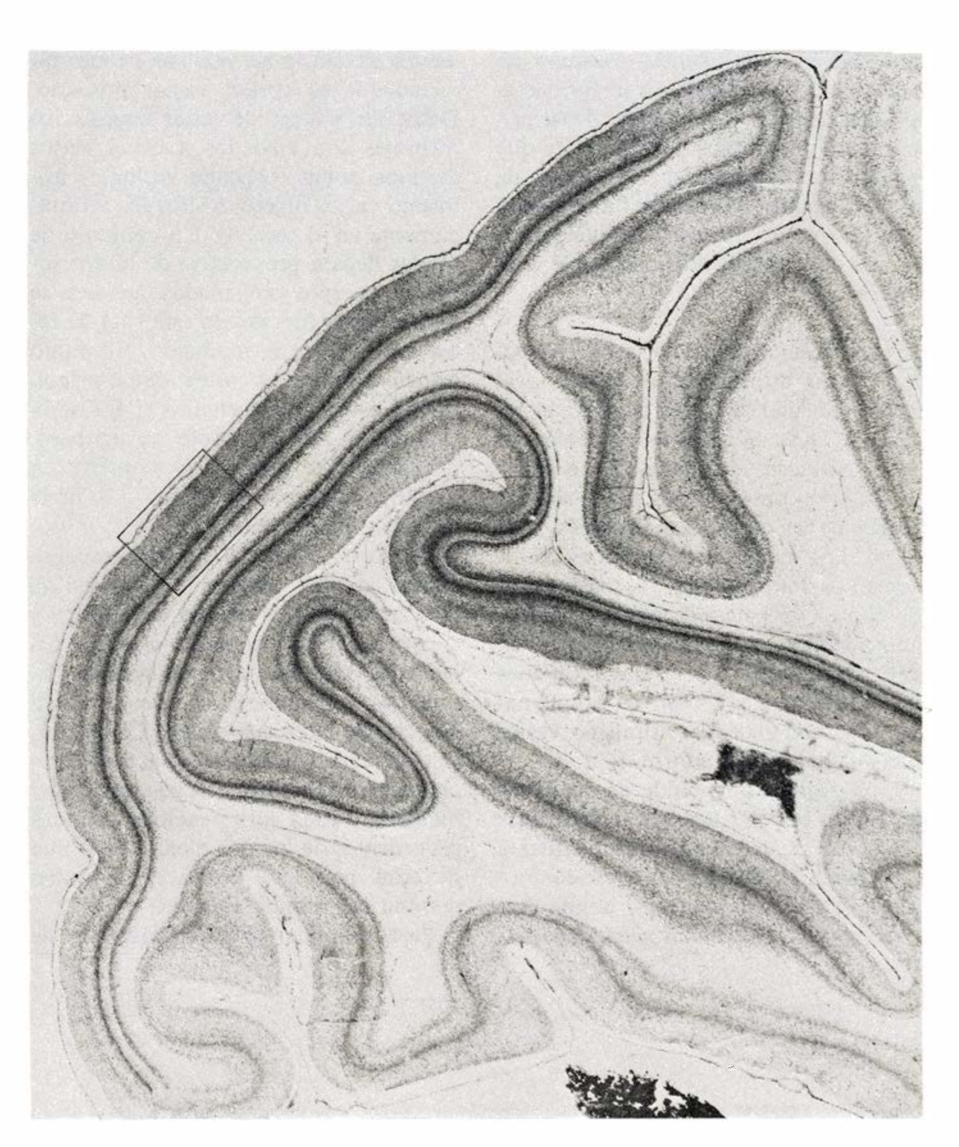
El primer descubrimiento importante de la organización cortical fue, con todo, el reconocimiento de su subdivisión en zonas con funciones muy diferentes, dotadas de una tendencia a la cartografía ordenada. El número de tales zonas ha sido motivo de gran especulación. Los cálculos de los anatomistas han sido en conjunto bastante elevados: hasta varios cientos de tales zonas, según la sensibilidad de cada investigador a las sutiles diferencias en las estructuras microscópicas y a veces también según su capacidad de engañarse a sí mismo. Los fisiólogos empezaron con cálculos más modestos, pero posteriormente, con métodos de cartografía más potentes, han ido revisando y aumentando sus estimaciones. La noción básica a tener en cuenta es que la información sobre cualquier modalidad determinada, como la visión o el sonido, se transmite primero a una zona cortical primaria, y desde allí directamente, o a través del tálamo, a un rosario de zonas superiores. Un cálculo actual acerca del número de zonas corticales daría entre 50 y 100 de ellas.

El segundo descubrimiento importante en la organización cortical procede de la labor del anatomista Santiago Ramón y Cajal y de su discípulo Rafael Lorente de Nó. Estos investigadores se dieron cuenta de que las operaciones que el córtex realiza sobre la información que recibe son locales. Lo que ello significa se comprenderá mejor si se considera el diagrama de interconexiones que surgió al utilizar Ramón y Cajal y Lorente de Nó el método de Golgi. En esencia, las conexiones son simples. Conjuntos de fibras aportan información al córtex; después de atravesar varias sinapsis, la influencia de la entrada se ha extendido verticalmente a

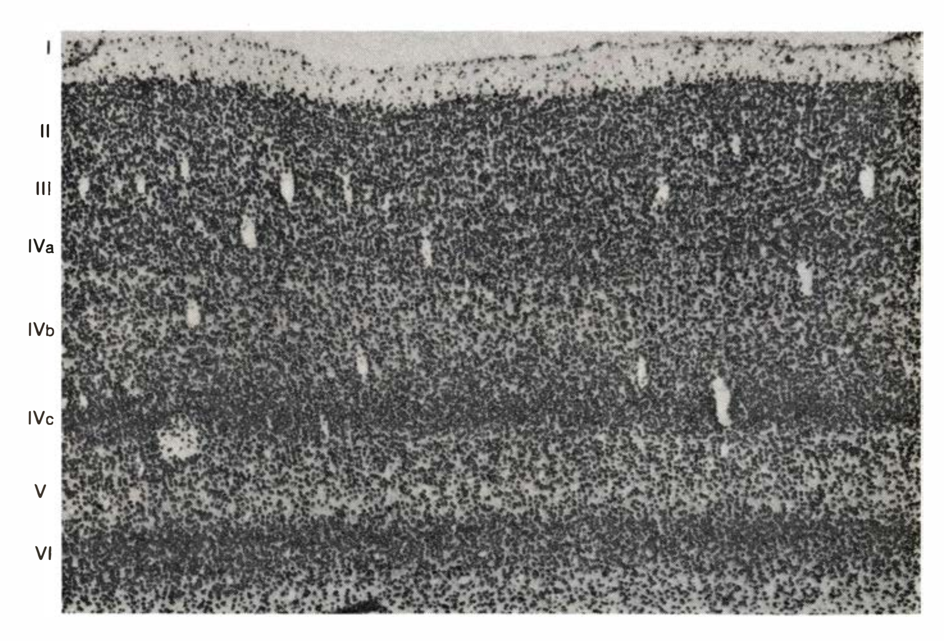
todas las capas celulares; finalmente, varios otros conjuntos de fibras se llevan de la zona mensajes modificados. Las conexiones detalladas entre entradas y salidas difieren de una zona a otra, pero dentro de una zona determinada parecen ser bastante estereotipadas. Común a todas las regiones es la naturaleza local del interconexionado. La información que transporta al córtex una sola fibra puede, en principio, hacerse sentir a través de todo el grosor en unas tres o cuatro sinapsis, mientras que la expansión lateral, producida por los árboles ramificados de axones y dendritas, se limita a todos los efectos prácticos a unos cuantos milímetros, una proporción reducida de la vasta extensión del córtex.

Las implicaciones de todo ello son de gran alcance. Cuanto realice una determinada región del córtex, lo hará localmente. En aquellos pasos en los que existe algún tipo de cartografía topográfica sistemática, el análisis debe ser gradual. Por ejemplo, en el córtex somatestésico los mensajes que se refieren a un dedo pueden combinarse y compararse con una entrada procedente de otra parte del mismo dedo o con una entrada del inmediato, pero difícilmente puede combinarse con la influencia procedente del tronco o de un pie. Lo mismo pasa en el mundo visual. Dado el orden detallado de la entrada al córtex visual primario, no es probable que esta región haga nada para relacionar la información que entra procedente de muy arriba y de muy abajo del horizonte, o la que entra procedente de la parte izquierda y de la parte derecha de la escena visual. De ahí se sigue que ni por asomo éste puede ser el lugar donde se conserva la percepción real. Sea lo que sea que hagan estas zonas corticales, debe tratarse de algún tipo de análisis local del mundo sensorial. Sólo es posible suponer que, a medida que la información sobre la visión, el tacto o el sonido es enviada de una zona cortical a la siguiente, el mapa se hace cada vez más borroso y la información que se transporta menos definida.

Aunque los estudios que empleaban el método de Golgi en los primeros años de nuestro siglo dejaron bien sentado que el córtex debe realizar análisis locales, hubieron de pasar 50 años para que los fisiólogos tuvieran una idea aproximada de lo que era el análisis en una zona determinada del córtex. El primer punto conocido era relativo a la zona visual primaria, que en la actualidad es la mejor comprendida de todas las regiones corticales y que sigue siendo la única de la que se saben con cierto detalle los análisis y las transformaciones de



SECCION DEL CORTEX VISUAL a lo largo de la línea de color de la ilustración precedente, y teñida mediante el método de Nissl, que hace visibles los cuerpos celulares pero no las fibras. El córtex visual se advierte como una hoja de muchas capas y continua, constituida por neuronas, de unos dos milímetros de espesor. El rectángulo negro indica una sección como la que se muestra abajo, más aumentada.



SECCION TRANSVERSAL DEL CORTEX VISUAL PRIMARIO en el macaco, teñida mediante el método de Nissl y aumentada unos 35 diámetros. Se advierte la estructura en capas, en número de seis, de las que se indica la designación convencional (*izquierda*). Los espacios blancos son vasos sanguíneos.

información subsiguientes. Después de describir las principales transformaciones que ocurren en el córtex visual primario continuaremos mostrando de qué manera la comprensión creciente de estas funciones corticales ha revelado todo un mundo de orden arquitectónico que de otro modo era inaccesible a la observación.

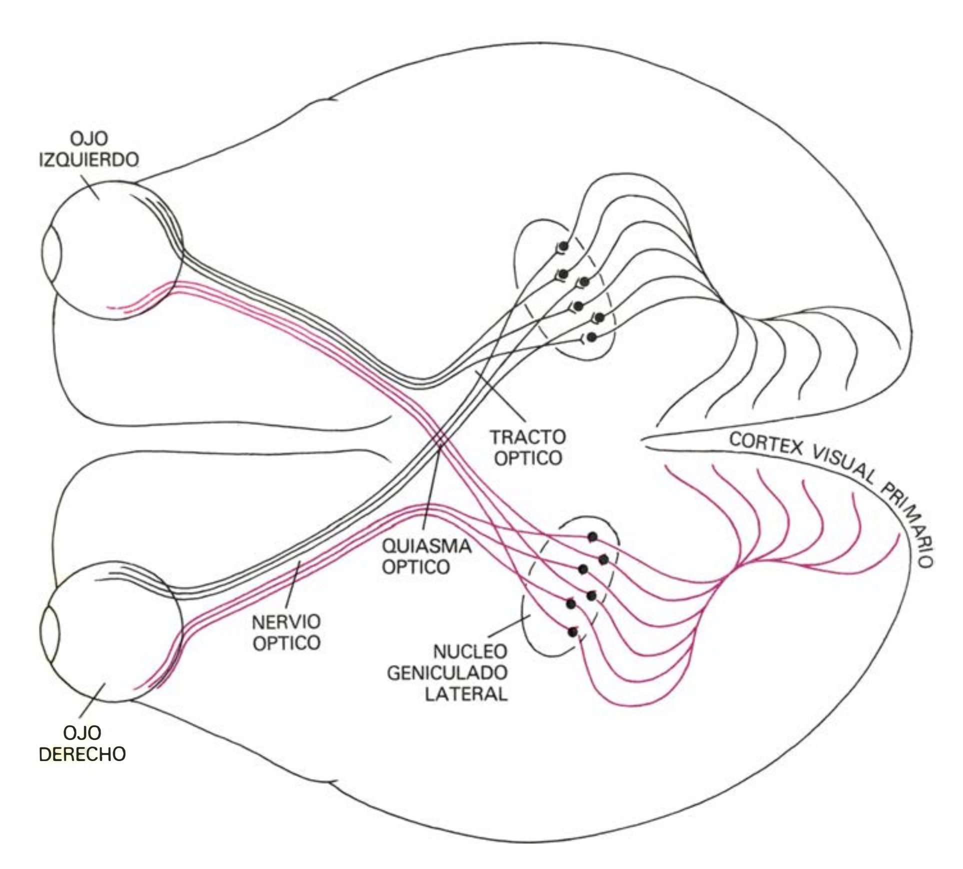
Empezaremos trazando la ruta visual en un primate, desde la retina al córtex. La salida de cada ojo llega al cerebro a través de cerca de un millón de fibras nerviosas empaquetadas entre sí en el nervio óptico. Estas fibras son los axones de las células ganglionares de la retina. Los mensajes procedentes de los elementos fotosensibles, los bastones y los conos, ya han atravesado de dos a cuatro sinapsis y se han relacionado con otros cuatro tipos de células retinianas antes de arribar a las células ganglionares, y se han sucedido asimismo varios análisis finos de la información.

Una proporción grande de las fibras del nervio óptico pasan sin interrupción a dos grupos de células profundamente situadas en el cerebro, los llamados núcleos geniculados laterales, donde forman sinapsis. Las células geniculadas laterales envían, a su vez, sus axones directamente al córtex visual primario. Desde allí, y luego de varias sinapsis, los mensajes son enviados a otros varios destinos: zonas corticales vecinas y asimismo varios objetivos situados profundamente en el cerebro. Un conjunto de células llega a proyectarse de nuevo sobre los cuerpos geniculados laterales; se desconoce la función de esta ruta de retroacción. Por el momento, el punto principal es que el córtex visual primario no es en modo alguno el fin de la ruta visual. Se trata sólo de un paso, probablemente uno de los primeros en términos del grado de abstracción de la información que maneja.

Como resultado del entrecruzamiento parcial de los nervios ópticos en el quiasma óptico, el núcleo geniculado y el córtex del lado izquierdo se hallan conectados con las dos semirretinas izquierdas; por tanto, les compete la mitad derecha de la escena visual. Con el núcleo geniculado y el córtex del lado derecho ocurre lo contrario. Cada núcleo geniculado y cada córtex reciben entradas procedentes de los dos ojos, y cada una de estas partes se ocupa de la mitad opuesta del mundo visual.

Para examinar el funcionamiento de esta ruta visual, nuestra estrategia desde finales de la década de los cincuenta ha sido (en principio) simple. Empezando, por ejemplo, con las fibras del nervio óptico, registramos mediante microelectrodos a partir de una única fibra nerviosa, y tratamos de descubrir de qué manera podíamos influir más efectivamente en el disparo de la misma, estimulando la retina con luz. Para ello pueden utilizarse pautas luminosas de cualquier tamaño, forma y color imaginables, brillantes sobre un fondo oscuro o al revés, e inmóviles o en movimiento. Puede llevarnos mucho tiempo, pero antes o después nos convenceremos de que hemos encontrado el mejor estímulo para la célula que estábamos probando, en este caso una célula ganglionar de la retina. (¡A veces nos equivocamos!) Anotamos los resultados y pasamos a otra fibra. Después de estudiar varios centenares de células podemos encontrar que los tipos nuevos son cada vez más raros. Convencidos de que conocemos bastante bien cómo funcionan las neuronas en esta etapa pasamos a la siguiente (ahora, el núcleo geniculado) y repetimos el proceso. La comparación de los dos conjuntos de resultados puede revelarnos algo del modo de operación del núcleo geniculado. Avanzamos luego hacia el paso siguiente, el córtex primario, y repetimos el procedimiento.

Al trabajar así, observamos que tanto una célula ganglionar retiniana como una célula geniculada responden mejor a una mancha de luz aproximadamente circular de un tamaño determinado en una parte dada del campo visual. El tamaño tiene una importancia crítica, porque el campo receptor de cada célula (la mancha de células receptoras retinianas que inervan la célula) está dividido, con un centro excitador y una periferia inhibidora (en las células de "centro encendido") o con la configuración exactamente al revés (células de "centro apagado"). Esta es la configuración centro-periferia descrita por primera vez en 1953 por Stephen W. Kuffler, de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. De este modo, un punto de luz que ocupe exactamente el centro de una célula de centro encendido es un estímulo más eficaz que un punto mayor que invada la zona inhibidora, o que una luz difusa. Un estímulo lineal (una banda de luz) será eficaz cuando recubra una gran parte de la región central y sólo una pequeña parte de la periferia. Al tener estas células simetría circular, responden bien a este estímulo lineal, cualquiera que sea su orientación. Resumiendo: las células ganglionares retinia-

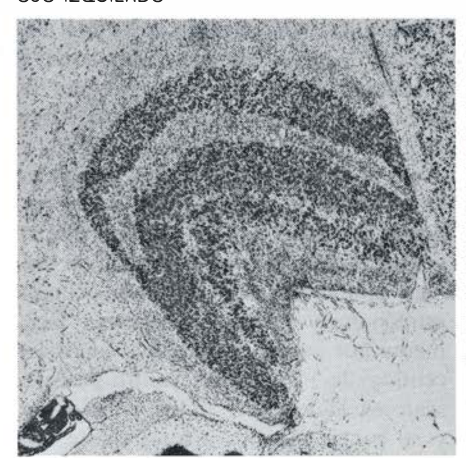


RUTA VISUAL, esquematizada, en el cerebro humano. La información procedente de la retina es conducida, por axones de células ganglionares empaquetados para formar los nervios ópticos, hasta los núcleos geniculados laterales; cerca de la mitad de los axones cruzan al lado opuesto del cerebro, y así una representación de cada mitad de la escena visual es proyectada sobre el núcleo geniculado de hemisferio opuesto. Las neuronas de los núcleos geniculados envían sus axones al córtex visual primario.

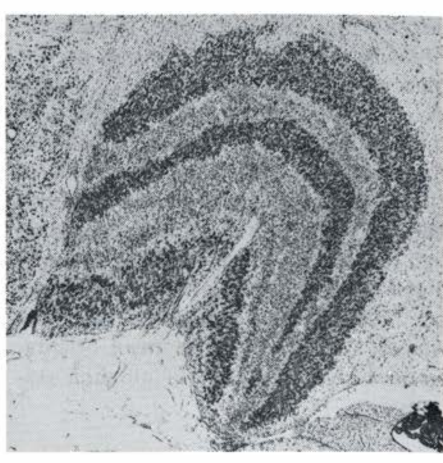
OJO DERECHO



OJO IZQUIERDO



OJO DERECHO



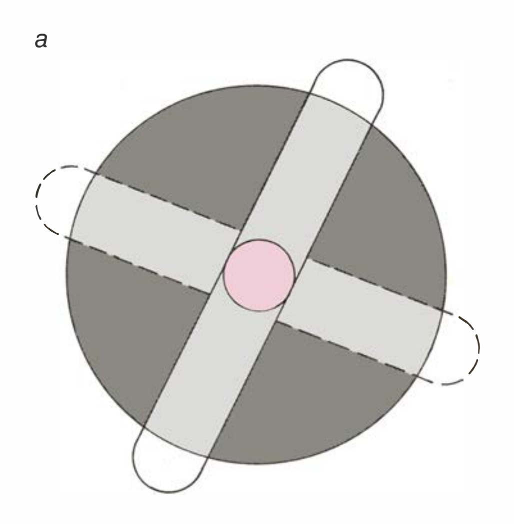
EL NUCLEO GENICULADO LATERAL de un mono normal (*izquierda*) es una estructura estratificada en la que las células de las capas 1, 4 y 6 (numeradas de abajo arriba) reciben su entrada del ojo del lado opuesto, y las de las capas 2, 3 y 5 reciben información procedente del ojo del mismo lado. Los mapas están registrados, es decir, las neuronas situadas a lo largo de un radio (*línea negra*) reciben señales de la misma parte de la escena visual. La naturaleza estratificada de la entrada se demuestra en los dos núcleos geniculados de un animal que sólo veía a través del ojo izquierdo (*micrografías de la derecha*): en cada núcleo geniculado las células de las tres capas con entrada de información desde el ojo derecho se han atrofiado.

nas y las células del núcleo geniculado lateral (las células que suministran la entrada al córtex visual) son células con campos receptivos concéntricos y centro-periferia. Se ocupan primariamente no de evaluar niveles de iluminación, sino de comparar el nivel de luz en una zona pequeña de la escena visual con la iluminación media de la periferia inmediata.

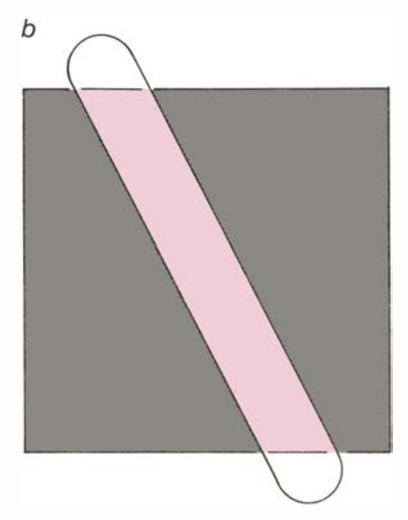
La primera de las dos principales transformaciones que realiza el córtex visual es la redistribución de la información aferente, de manera que la mayoría de sus células respondan no a puntos de luz sino a segmentos lineales específicamente orientados. En el córtex existe una gran variedad de tipos celulares, algunos más simples y otros más complejos en sus propiedades de respuesta, y pronto se tiene la impresión de que existe una especie de jerarquía, en la que las células más simples envían información a las más complejas. En el mono hay, ante todo, un gran grupo de células que se comportan, a juzgar por lo que se sabe, exactamente igual que las del núcleo geniculado: tienen campos de simetría circular. Estas células se encuentran todas en la parte inferior de una capa, la llamada capa IV, que es precisamente la que recibe la parte del léon de las entradas en el núcleo geniculado. Es lógico que estas células corticales menos refinadas sean las que se hallen conectadas de forma más inmediata con la entrada.

Las células situadas fuera de la capa IV responden mejor a segmentos lineales orientados específicamente. Una célula típica responde sólo cuando la luz cae sobre una determinada zona del mundo visual, pero el hecho de iluminar esta zona de forma difusa no tiene ningún efecto, o en todo caso muy reducido, y los puntos de luz pequeños no son mejores. La mejor respuesta se obtiene cuando se hace destellar en la región una línea que tenga la inclinación adecuada, o, en algunas células, cuando esta línea se hace pasar sobre la región.

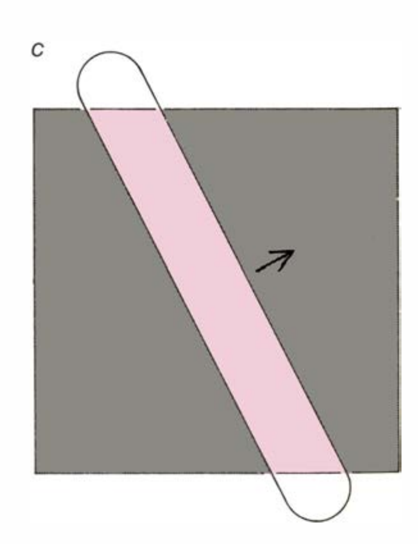
a



b



c



COMPARACION DE LOS CAMPOS RECEPTIVOS de distintas células en la ruta visual. Las células ganglionares retinianas y las neuronas del núcleo geniculado lateral tienen campos circulares con un centro excitador y un entorno inhibidor (*a*), o bien con la disposición inversa. Un punto de luz que caiga sobre el centro estimula una respuesta de una célula de este tipo; lo mismo ocurre con una banda de luz que caiga sobre campo en cualquier orientación, mientras caiga sobre el centro. En el córtex visual existe una jerarquía de neuronas con propiedades de respuesta cada vez más complejas. Las células corticales que reciben señales directamente desde el núcleo geniculado tienen campos de simetría circular. Las células corticales situadas más lejos a lo largo de la ruta, sin embargo, responden sólo a estímulos lineales de una orientación determinada. Una célula "simple" (*b*) responde a un estímulo lineal de este tipo sólo en una parte determinada de su campo. Una célula "compleja" (*c*) responde a una línea orientada con precisión independientemente de en qué lugar de su campo se halla, y también a una línea que se desplaza en cierta dirección (*flecha*).

La orientación más efectiva varía de una célula a otra; por lo general, se halla definida de manera suficientemente precisa para que un cambio de 10 o 20 grados en el sentido de las agujas del reloj o en sentido antihorario reduzca mucho la respuesta o la anule. (Es difícil darse cuenta de la precisión de esta discriminación. Si de 10 a 20 grados parece un margen amplio, debe recordarse que el ángulo entre las doce en punto y la una en punto es de 30 grados.) Una línea situada a 90 grados de la mejor orientación casi nunca despierta ninguna respuesta.

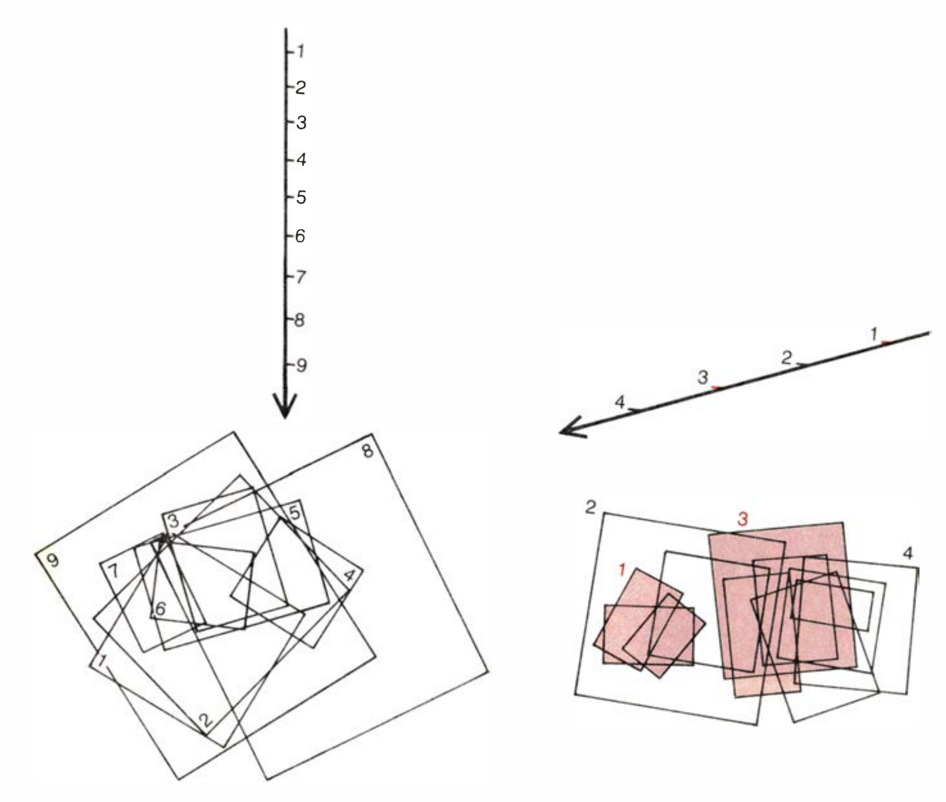
Dependiendo de cada célula, el estímulo puede ser una línea brillante sobre un fondo oscuro o la inversa, o bien puede ser una frontera entre regiones claras y oscuras. Si se trata de una línea, es probable que importe el grosor; aumentarla más allá de una anchura óptima reduce la respuesta, exactamente igual que ocurre al aumentar el diámetro de un punto de luz en el caso de las células ganglionares y geniculadas. De hecho, para una zona dada del campo visual, los centros del campo receptivo de las células geniculadas y los anchos de las líneas corticales óptimas resultan equiparables.

Las neuronas con especificidad de orientación varían en su complejidad. Las células más sencillas, a las que llamamos "simples", se comportan como si recibieran su entrada directamente de distintas células con campos del tipo centro-periferia, de simetría circular, es decir, el tipo de células que se encuentra en la capa IV. La exactitud de la respuesta de estas células simples, que se activan ante una línea orientada de manera óptima en una ubicación definida estrechamente, puede explicarse fácilmente por cuanto exigen que todos los centros de los campos centro-periferia sean excitadores, o todos inhibidores, y se hallen situados a lo largo de una línea recta. En la actualidad, no tenemos pruebas directas de esta disposición, pero es atractiva por su simplicidad y porque varios tipos de pruebas indirectas la apoyan. Según el trabajo de Jennifer S. Lund, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, que en los últimos años ha hecho más que ningún otro por el avance de la anatomía de esta zona cortical basada en la tinción de Golgi, las células de la capa IV se extienden a las capas situadas justo por encima, aproximadamente allí donde tienen su asiento las células simples.

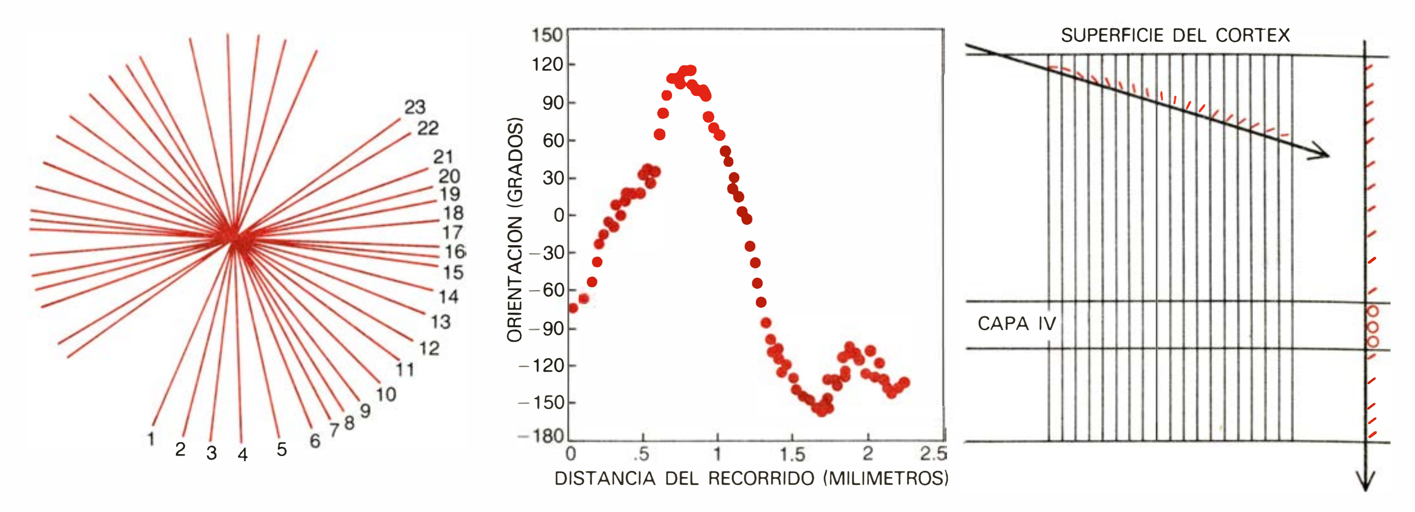
El segundo grupo importante de neuronas de orientación específica es el constituido por las células "complejas", mucho más numerosas. Se dividen en varias subcategorías, pero su rasgo principal es que son menos exigentes en lo concerniente a la posición exacta de una línea. Las células complejas se comportan como si recibieran su entrada desde varias células simples, dotadas todas ellas de la misma orientación del campo receptivo, aunque con ligeras diferencias en la situación exacta de sus campos. Esta disposición explica perfectamente el disparo uniforme y potente que se produce en una célula compleja cuando se mantiene una línea en la orientación óptima y se barre con ella el campo receptor. Con la línea orientada de forma óptima, muchas células prefieren una dirección de movimiento a la opuesta. Se han postulado varios circuitos posibles para explicar este comportamiento, pero sigue desconociéndose el mecanismo exacto.

Aunque no hay pruebas directas de que las células sensibles a la orientación tengan nada que ver con la percepción visual, es ciertamente tentador pensar que representan algún primer paso en el análisis cerebral de las formas visuales. Vale la pena preguntarse qué células hay que esperar que se activen en este paso inicial ante una determinada forma visual muy simple, por ejemplo una mota oscura sobre un fondo claro. Cualquier célula cuyo campo receptivo se encuentre enteramente dentro o fuera de los límites de esta imagen no se verá en absoluto afectada por la presencia de la figura; y ello porque las células corticales ignoran los cambios difusos en la iluminación de todo su campo receptor.

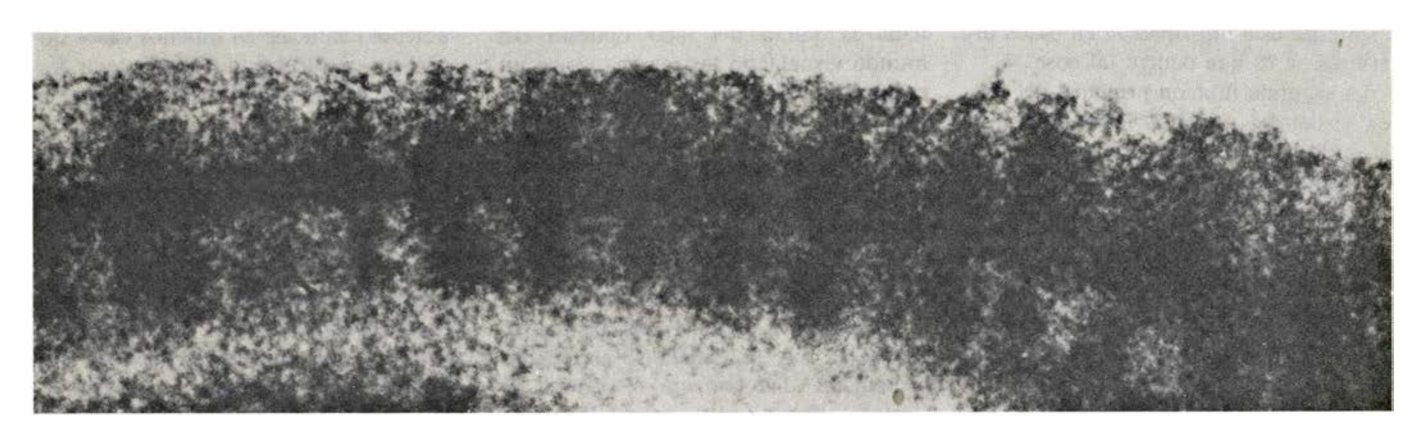
Las únicas células afectadas serán aquéllas cuyo campo se halle cortado por los límites. Para las células de simetría circular, las que sufrirán una mayor influencia serán aquéllas cuyo centro quede afectado por el paso de una frontera (porque, para ellas, las subdivisiones excitadoras e inhibidoras se hallan iluminadas de manera más desigual). Para las células de orientación específica, las únicas que se verán activadas serán aquellas cuya orientación óptima resulte coincidir con la dirección predominante de la frontera. Y, entre ellas, las células simples serán mucho más exigentes que las complejas, al responder de manera óptima sólo cuando la frontera caiga a lo largo de una línea que separa una región excitadora de otra inhibidora. Conviene advertir que esta parte del córtex está operando sólo de manera local, sobre fragmentos de forma; no se sabe todavía de qué manera el cerebro analiza o trata la forma



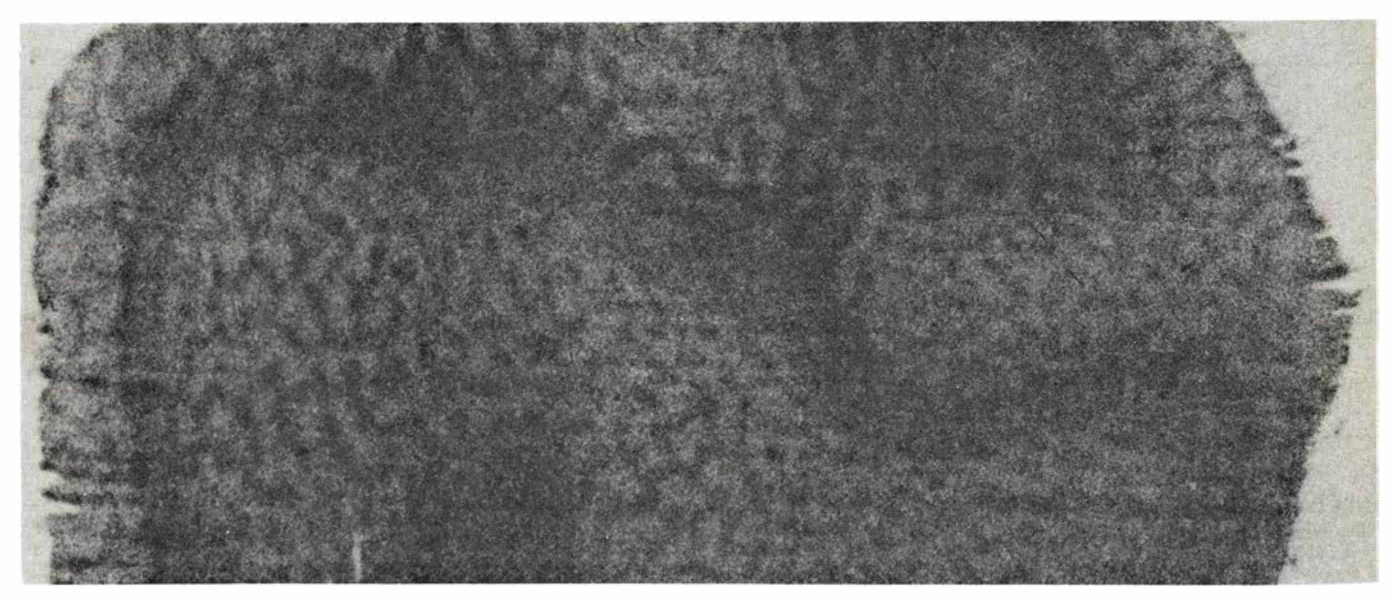
LAS POSICIONES DE LOS CAMPOS RECEPTORES (*numerados del 1 al 9*) de las neuronas corticales cartografiadas por un electrodo que penetra aproximadamente en ángulo recto con respecto a la superficie son esencialmente las mismas (*izquierda*), aunque los campos presenten tamaños distintos y haya cierta dispersión. En una penetración oblicua (*derecha*) se registraron de dos a cuatro células, a intervalos de 0,1 milímetros, en cada uno de los cuatro lugares (*numerados del 1 al 4*) separados entre sí un milímetro. Cada grupo incluye varios tamaños y una cierta dispersión, pero aquí hay también una deriva sistemática: los campos de cada grupo sucesivo de células se hallan un tanto desplazados.



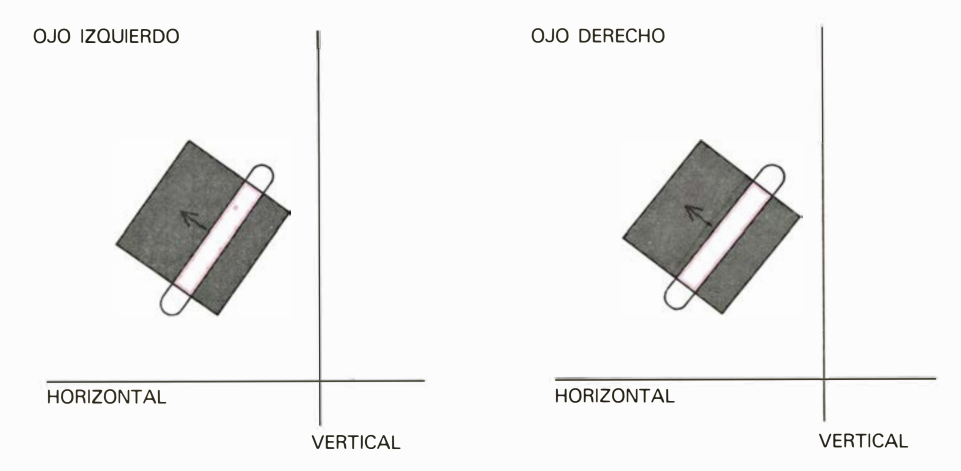
PREFERENCIAS EN LA ORIENTACION de 23 neuronas que se encontraron cuando un microelectrodo penetró oblicuamente en el córtex (*izquierda*); la inclinación más efectiva del estímulo cambió uniformemente en dirección antihoraria. En el gráfico (*centro*) se indican los resultados de un experimento similar; sin embargo, en este caso hubo varias inversiones en la dirección de rotación. Los resultados de gran número de tales experimentos, junto a la observación de que un microelectrodo que penetra perpendicularmente en el córtex encuentra sólo células que prefieren la misma orientación (a excepción de las células circularmente simétricas de la capa IV, que no tienen orientación preferente), sugirieron que el córtex se halla subdividido en placas de tejido casi paralelas, conteniendo cada una de estas placas neuronas con especificidad de orientación similar (*derecha*).



COLUMNAS DE ORIENTACION, que aparecen como estructuras anatómicas en una autorradiografía de desoxiglucosa realizada por los autores y por Michael P. Stryker. Se inyectó en un mono desoxiglucosa marcada radiactivamente; fue absorbida primariamente por las neuronas activas, y en las células se acumuló un metabolito temprano. Inmediatamente después de la inyección, el animal fue estimulado con un señuelo de bandas verticales, de manera que las células que respondían a las líneas verticales eran más activas y resultaron más radiactivas. En esta sección perpendicular a la superficie, las regiones de células activas son bandas separadas unos 0,5 mm. La capa IV (sin preferencia de orientación) es uniformemente radiactiva.



PAUTA DE ORIENTACION vista por su cara frontal; es muy compleja. Esta autorradiografía de desoxiglucosa es de una sección tangencial a las capas, algo curvadas, del córtex. Las regiones más oscuras representan la capa IV, marcada de manera continua. En las demás capas, las regiones de orientación son bandas curvas e intrincadas, parecidas a las paredes de un laberinto pero la distancia de una banda a la siguiente es uniforme.



CELULA BINOCULAR del córtex; puede ser influenciada independientemente por uno y otro ojo o, de manera más intensa, por ambos a la vez. Aquí se han cartografiado los campos del ojo izquierdo y del ojo derecho para una célula compleja cuyo campo receptor se halla en el cuadrante superior izquierdo del campo visual. (Las líneas representan los meridianos horizontal y vertical del campo, que se cruzan en el punto de fijación.) Los dos campos receptivos son idénticos, pero la intensidad de la respuesta puede diferir según el ojo estimulado. La preferencia por un ojo se denomina dominancia ocular.

entera, es decir, de qué modo se elabora y sintetiza esta información en pasos ulteriores, si es que ocurre tal cosa.

La segunda función principal del córtex visual del mono es la de combinar las entradas procedentes de los dos ojos. En los núcleos geniculados laterales una neurona puede responder a la estimulación del ojo izquierdo o a la del derecho, pero ninguna célula responde a la estimulación de los dos ojos. Por sorprendente que nos parezca, habida cuenta de que cada núcleo geniculado recibe entradas de ambos ojos, el hecho es que los núcleos geniculados están construidos de manera que las entradas procedentes de los dos ojos se mantengan separadas. Cada cuerpo geniculado está dividido en seis capas, tres capas del ojo izquierdo entrelazadas con otras tres del ojo derecho. Sobre cada capa queda cartografiada la mitad del lado opuesto del mundo visual (con los seis mapas en un registro preciso, de modo que, en una ruta radial que atraviese las seis capas, los campos receptores de todas las células intersectadas tendrán prácticamente posiciones idénticas en el campo visual). Puesto que una capa determinada sólo tiene entrada desde un ojo, las células de esta capa deben ser monoculares.

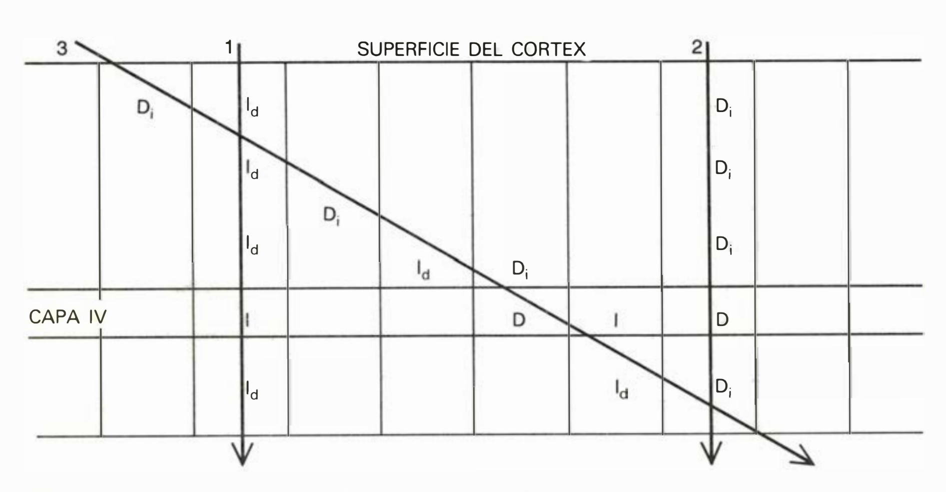
Incluso en el córtex visual, las neuronas a las que se extienden las células geniculadas directamente, las células de simetría circular de la capa IV, son todas (hasta donde podemos asegurarlo) estrictamente monoculares; lo son asimismo todas las células simples. Unicamente a nivel de las células complejas convergen las rutas procedentes de los dos ojos, e incluso allí la mezcla de información es incompleta y toma una forma especial. Aproximadamente la mitad de las células complejas son monoculares, en el sentido de que una célula determinada puede activarse sólo al estimular un ojo. El resto de las células pueden ser influenciadas independientemente por ambos ojos.

Si se cartografían los campos receptores del ojo derecho y del ojo izquierdo de una célula binocular (estimulando primero a través de un ojo y luego a través del otro), y se comparan los dos campos, éstos resultan tener posiciones, niveles de complejidad, orientación y preferencia direccional idénticos; todo cuanto vamos descubriendo de la célula al estimular un ojo se nos confirma a través del otro. Hay una única excepción: si se prueban con estímulos idénticos primero un ojo y luego el otro, las dos respuestas no suelen ser cuantitativamente idénticas; en muchos casos domina un ojo, y produce una mayor frecuencia de excitación neuronal que el otro.

Entre célula y célula pueden hallarse todos los grados de dominancia ocular, desde el monopolio absoluto ejercido por un ojo hasta el control exclusivo del otro, pasando por la paridad. En el mono, las células que tienen una preferencia marcada por un ojo sobrepasan levemente en número a aquéllas que realizan contribuciones aproximadamente iguales en los dos ojos. En apariencia, una célula binocular del córtex visual primario tiene conexiones con los dos ojos, que son virtualmente idénticas desde el punto de vista cuantitativo, pero la densidad de los dos conjuntos de conexiones no es necesariamente la misma.

Ya es notable que los complejos conjuntos de interconexiones que producen especificidad de orientación y de dirección de movimiento, así como otras propiedades especiales, tengan que presentarse en copias duplicadas. Lo que quizá resulta todavía más sorprendente es que todo esto pueda observarse en un animal recién nacido. El interconexionado es casi por entero innato, y cabe presumir se halla determinado genéticamente. (Sin embargo, en un aspecto particular tiene lugar cierta maduración de las conexiones binoculares, sobre todo después del nacimiento.)

Vamos a considerar ahora la manera en que estas células se hallan agrupadas en el córtex. Las células con características de complejidad, posición del campo receptivo, orientación y dominancia ocular similares, ¿se hallan agru-



AGRUPACION DE CELULAS según la dominancia ocular, revelada por estudios fisiológicos. En una penetración vertical típica del córtex (*1*), un microelectrodo únicamente encuentra células que responden de preferencia al ojo izquierdo (I_d) y, en la capa IV, células que responden sólo al ojo izquierdo (*I*); en otra penetración vertical (*2*) las células tienen dominancia del ojo derecho (D_i) o, en la capa IV, son disparadas exclusivamente por el ojo derecho (*D*). En una penetración oblicua (*3*) existe una alternancia regular de dominancia de un ojo o del otro. Penetraciones repetidas sugieren que el córtex se halla subdividido en regiones cuya anchura en sección transversal es de unos 0,4 milímetros, y con paredes perpendiculares a la superficie y a las capas corticales: se trata de las columnas de dominancia ocular.

padas o dispersas al azar? De la descripción que se ha hecho hasta aquí resulta evidente que las células de complejidad similar tienden a agruparse en capas, con las células de simetría circular situadas en la capa IV, las células simples inmediatamente encima de ellas y las células complejas en las capas II, III, V y VI. Las células complejas pueden subdividirse a su vez en otras categorías, y las que se encuentran en cada capa son, por varias razones, muy distintas.

Estas diferencias de una capa a otra adquieren nuevo interés a la vista del importante descubrimiento, confirmado por varios fisiólogos y anatomistas durante las últimas décadas, de que las fibras que surgen de determinadas capas del córtex tienen destinos concretos. Así, en el córtex visual la capa más profunda, la VI, se proyecta principalmente (y quizá de forma única) hacia atrás, en el cuerpo geniculado lateral; la capa V se proyecta en el colículo superior, una estación visual en el cerebro medio; las capas II y III envían sus proyecciones a otras partes del córtex. Esta relación entre capa y lugar de proyección merece calificarse seguramente como el tercer gran descubrimiento de la organización cortical.

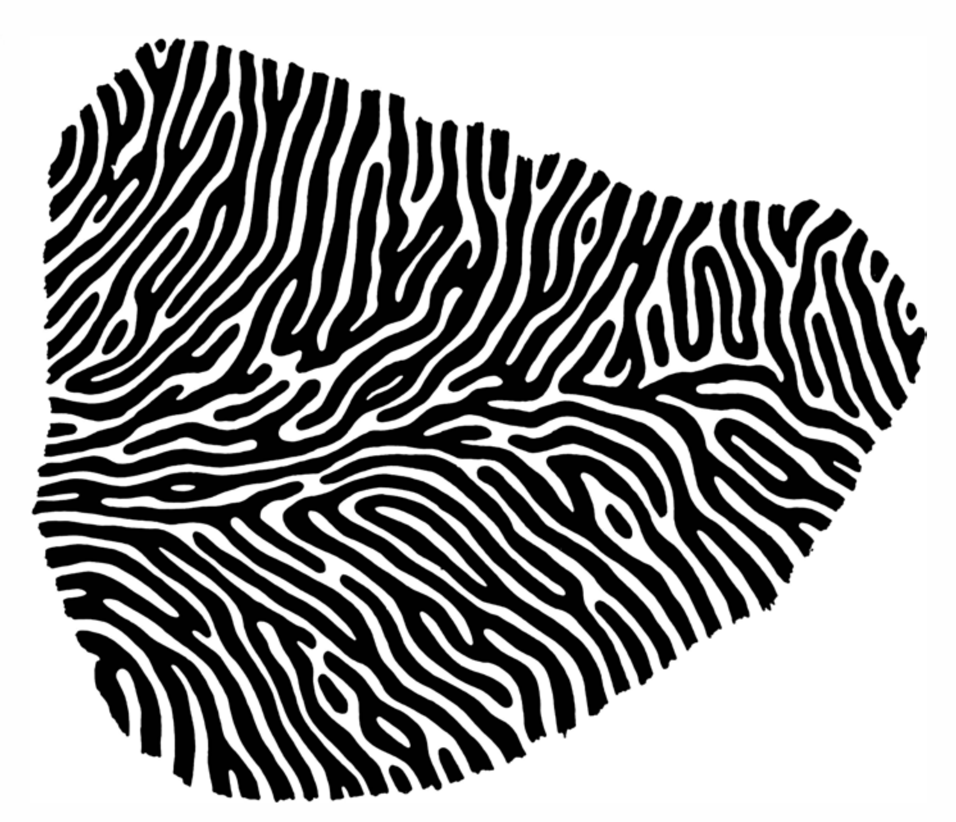
El siguiente estímulo variable a considerar es la posición del campo receptor en el campo visual. Al describir el núcleo geniculado lateral señalábamos que, en cada capa, el semicampo visual opuesto forma un mapa topográfico ordenado. En la proyección desde el núcleo geniculado lateral al córtex visual primario este orden se conserva, produciéndose así un mapa cortical del campo visual. Puesto que este mapa ordenado existe, no es ninguna sorpresa que las células vecinas de esta parte del córtex tengan siempre campos receptores que se hallan muy juntos; y, de hecho, suelen superponerse. Si se implanta un microelectrodo en el córtex en ángulo recto con la superficie y se registra una célula tras otra (hasta 100 o 200 células) en capas sucesivamente más profundas, los campos receptores siguen superponiéndose en su mayor parte, apilándose cada nuevo campo sobre los demás. La extensión de todo el montón de campos suele ser de varias veces el tamaño de cualquiera de los campos típicos.

Se observa cierta variación en el tamaño de estos campos receptores. Parte de la variación está ligada a la distribución en capas: los campos mayores de cualquier penetración tienden a encontrarse en las capas III, V y VI. Sin embargo, la variación más importante tiene que ver con la excentricidad, es decir, con la distancia del campo receptor de una célula a partir del centro de visión. La extensión de los campos y el tamaño de la dispersión asociada en la parte del córtex que cartografía el centro de visión son minúsculos si se comparan con la extensión y la cantidad de dispersión en la parte que cartografía la periferia lejana. Al montón de campos superpuestos, cartografiados en una penetración que comienza en cualquier punto del córtex, lo denominamos "campo agregado" de este punto. El tamaño del campo agregado es, evidentemente, función de la excentricidad.

Si el electrodo penetra en dirección oblicua, casi paralelo a la superficie, la dispersión en la posición de los campos de una a otra célula vuelve a ser evidente; pero, ahora, sobre esta dispersión, se superpone una deriva notable en la posición de los campos, al estar su



CONFIRMACION anatómica de las columnas de dominancia ocular, obtenida utilizando distintos métodos de tinción y a partir de autorradiografías de transporte axónico (*ver fotos en color*). La autorradiografía compuesta que hace visible esta estructura sobre una superficie de unos 10 milímetros de ancho se hizo cortando y pegando entre sí las regiones que representan la capa IV en varias secciones paralelas, la de la ilustración inferior de la página 101 y otras a profundidades distintas.



RECONSTRUCCION de la estructura de dominancia ocular sobre toda la parte expuesta del córtex visual primario derecho, realizada por los autores y Simon Le Vay a partir de una serie de cortes teñidos mediante un método de plata reducida que este investigador descubrió. El margen izquierdo se encuentra en el borde medial del lóbulo occipital, donde el córtex se repliega hacia abajo. Aumento: x 6.

dirección dictada por el mapa topográfico de los campos visuales. Y aparece una regularidad interesante: ocurre que mover el electrodo entre uno y dos milímetros produce siempre un desplazamiento en el campo visual que suele ser suficiente para llevarlo a uno a una región completamente distinta. En pocas palabras: el movimiento en el campo visual es aproximadamente el mismo que el tamaño del campo receptor agregado. Para el córtex visual primario esto es válido, se haga el registro donde se haga. En el centro de visión, los campos y su dispersión asociada son mínimos, pero también lo es el desplazamiento que corresponde al movimiento de un milímetro a lo largo del córtex. Al aumentar la excentricidad (más lejos en el campo visual), el campo, la dispersión y el desplazamiento se hacen mayores, de modo paralelo. Todo parece indicar, pues, que cuanto se necesita, en cualquier punto, para ocuparse de una región del mundo visual equivalente al tamaño de un campo agregado no es más que un bloque de córtex, de alrededor de uno o dos milímetros de tamaño.

Estas observaciones sugieren el modo en que el córtex visual resuelve un problema básico, a saber: el de cómo analizar la escena visual en detalle en la parte central y de manera mucho más tosca en la periferia. En la retina, que se enfrenta con el mismo problema, por razones ópticas evidentes el número de milímetros que corresponde a un grado de campo visual es constante. La retina maneja con detallado pormenor las zonas centrales al tener un número elevadísimo de células ganglionares, cada una de las cuales se responsabiliza de una pequeña zona del campo visual central; la capa de células ganglionares de la parte central de la retina es gruesa, mientras que en la parte periférica de la misma es muy delgada. Del córtex, sin embargo, se diría que tiende a mostrar un grosor uniforme en toda su extensión. Aquí no hay ninguna de las restricciones ópticas que se imponen a la retina; simplemente, de una zona se asigna la fracción correspondiente al problema que hay que tratar.

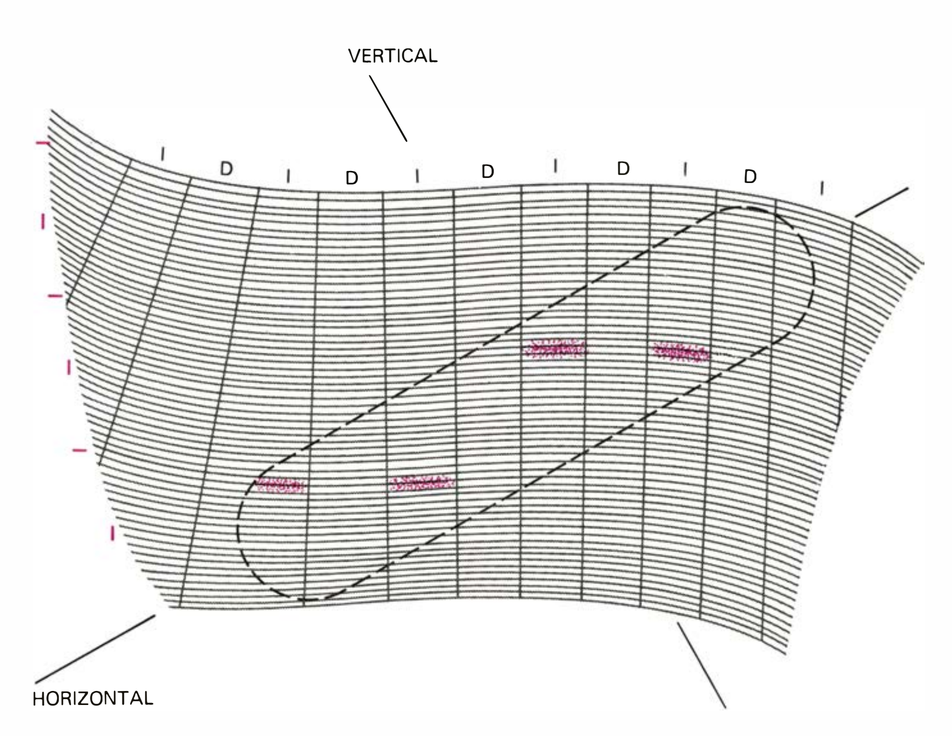
La organización en un milímetro cuadrado de córtex es, presumiblemente, la misma que en cualquier otro centímetro cuadrado. En esta región entran unos cuantos miles de fibras geniculadas, el córtex realiza su cometido y unas 50.000 fibras salen de ella; en estas fibras, una pequeña parte del mundo visual está representada en gran detalle o una parte mayor en menor detalle. La uniformidad del córtex viene sugerida, como indicábamos al principio, por el aspecto de secciones teñidas del mismo. Ello resulta obligadamente confirmado cuando se examina luego la arquitectura, observando de manera específica la orientación y la dominancia ocular.

Para la orientación investigamos grupos de células, al igual que hicimos con la posición de los campos, observando primero dos células situadas una junto a otra. Casi invariablemente, dos de tales células tienen la misma orientación de estímulo óptimo. Si implantamos el electrodo perpendicular a la superficie, todas las células a lo largo de la ruta de penetración presentan orientaciones idénticas o casi idénticas (a excepción de las células situadas profundamente en la capa IV, que no ofrecen ninguna orientación óptima). En dos penetraciones perpendiculares separadas aproximadamente un milímetro, sin embargo, las dos orientaciones que se observan suelen ser distintas. Por tanto, el córtex debe hallarse dividido por algún tipo de compartimentación vertical en regiones de orientación constante del campo receptor. Cuando dimos con este sistema hace casi 20 años, nos intrigó porque se ajustaba perfectamente a los esquemas jerárquicos que habíamos propuesto para explicar de qué manera las células complejas se inervaban mediante entradas procedentes de las células simples: los diagramas de circuito suponen conexiones entre células cuyos campos cubren la misma parte del campo visual y responden a la misma orientación lineal. Parecía sumamente razonable que las células estrechamente interconectadas se hallaran agrupadas.

Si se corta el córtex en pequeñas regiones cúbicas de orientación constante del campo receptor, ¿puede decirse algo más acerca de la forma tridimensional de las regiones que el hecho de que sus paredes son perpendiculares a la superficie? ¿Se hallan las regiones adyacentes relacionadas de alguna manera sistemática, o bien sirven las regiones a todas las orientaciones posibles, dispersas aleatoriamente por todo el córtex? Para abordar el estudio de estas cuestiones introdujimos el electrodo en el córtex oblicua o paralelamente a la superficie. Cuando realizamos este experimento

BLOQUE CORTICAL de aproximadamente un milímetro de lado y dos milímetros de altura (*color claro*), que puede considerarse como una unidad elemental del córtex visual primario. Contiene un conjunto de placas de orientación que sirven a todas las orientaciones y un conjunto de placas de dominancia ocular que suministran información a ambos ojos. Esta pauta se repite en toda la zona visual primaria. La situación de las fronteras (en el ojo derecho o en el izquierdo, en una orientación vertical, horizontal u oblicua) es arbitraria; la representación de las placas como láminas planas que se cortan transversalmente en ángulo recto es una simplificación notable. (Ilustración de Alan D. Iselin.)

por primera vez hacia 1961, el resultado fue tan sorprendente que casi no podíamos creerlo. No se registraba ningún surtido aleatorio de orientaciones sucesivas, sino un orden asombroso. Cada vez que el electrodo avanzaba sólo unos 25 o 50 micrometros (milésimas de milímetro), la orientación óptima cambiaba ligeramente, unos 10 grados por término medio; los cambios paulatinos continuaban en la misma dirección, en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido antihorario, siguiendo un ángulo total que podía ir desde los 90 a los 270 grados. En ocasiones, esta secuencia cambiaba súbitamente de dirección, de un avance en el sentido de las agujas del reloj a otro en el sentido antihorario, o viceversa. Estas inversiones eran impredecibles, y por lo general sucedían después de avances uniformes de 90 a 270 grados.



PAUTA HIPOTETICA DE ACTIVIDAD CORTICAL que puede producirse por estimulación del ojo izquierdo con una única línea horizontal corta, situada en el cuadrante superior izquierdo del campo visual; se indica mediante las manchas de color situadas sobre un diagrama de una zona del córtex derecho, visto de frente. La zona que recibe la entrada procedente del objeto en el campo visual se indica mediante la línea de trazos. Si las columnas de dominancia ocular y de orientación están dispuestas como se señala, las células activadas serán aquéllas que responden de manera óptima a los estímulos aproximadamente horizontales procedentes del ojo izquierdo. (Las letras señalan de qué ojo se trata.)

Desde que hicimos esta primera observación hemos visto un orden similar en casi todos los monos. O bien existe un avance uniforme en la orientación o bien, con menos frecuencia, existen trechos en los que la orientación permanece constante. Los cambios sucesivos en la orientación son lo suficientemente pequeños como para que sea difícil estar seguro de que las regiones de orientación constante tengan un tamaño circunscrito; cabría la posibilidad de que la orientación óptima cambiara continuamente en cierto sentido conforme vamos desplazando el electrodo a lo largo del córtex.

Nuestro interés por la forma tridimensional de estas subdivisiones regionales iba in crescendo. A partir de consideraciones puramente geométricas, la existencia de cambios reducidos o nulos en cualquier dirección durante una penetración horizontal o tangencial del electrodo indica la existencia de placas paralelas de tejido que contienen células con una misma especificidad de orientación, hallándose cada placa perpendicular a la superficie. No había ninguna razón para que las placas fueran aplanadas, cual rebanadas de pan; vistas desde arriba, podrían tener la forma de remolinos, lo que explicaría fácilmente las inversiones en la dirección de los cambios de orientación. El registro de gran número de células en varias penetraciones paralelas de los electrodos parecía confirmar esta previsión teórica, pero era difícil examinar más de una minúscula región del cerebro con el microelectrodo.

Afortunadamente, se inventó un método anatómico ideal en el momento adecuado para nosotros. Se trataba de la técnica de la 2-desoxiglucosa para evaluar la actividad cerebral, puesta a punto por Louis Sokoloff y su grupo del National Institute of Mental Health y que se describe en otra parte de este número [véase "Química del cerebro", de Leslie L. Iversen, en páginas anteriores]. El método se funda en que las células cerebrales dependen, sobre todo, de la glucosa como fuente de energía metabólica, y en que, hasta cierto punto, el compuesto estrechamente similar 2-desoxiglucosa puede actuar como la glucosa. Si se inyecta desoxiglucosa en un animal, las neuronas la absorben activamente como si se tratara de glucosa; cuanto más activa es la neurona, mayor es la absorción. El compuesto empieza a ser metabolizado, pero por razones que los bioquímicos conocen muy bien, la secuencia termina con un metabolito que no puede atravesar la pared celular y que, por tanto, se acumula en el interior de la célula.

El procedimiento de Sokoloff consiste en inyectar a un animal desoxiglucosa que ha sido marcada con el isótopo radiactivo carbono 14, estimular al animal de una manera calculada para activar determinadas neuronas y luego examinar inmediatamente el cerebro en busca de radiactividad, lo que revela las zonas activas en las que las células habrán absorbido más desoxiglucosa que las de las áreas inactivas. Para examinar el cerebro con este propósito, se cortan secciones muy finas del tejido, como se haría para su estudio microscópico; los cortes se aplican sobre una placa fotográfica sensible a las partículas radiactivas. Una vez revelada la película, la zona que haya estado en contacto con el material radiactivo aparece formando masas oscuras de granos de plata revelados. Junto con Michael P. Stryker adaptamos el método de Sokoloff a nuestro problema. Y así inyectamos desoxiglucosa a un animal anestesiado; movíamos luego hacia atrás y hacia adelante un señuelo de bandas verticales blancas y negras a 1,5 metros frente al animal y durante 45 minutos. Cortábamos el cerebro en secciones, perpendiculares a la superficie del córtex o paralelas a la misma.

Las autorradiografías confirmaron en seguida los resultados fisiológicos. Las secciones cortadas perpendicularmente a la superficie mostraban estrechas bandas de radiactividad cada 570 micrometros, aproximadamente (lo que viene a ser cada medio milímetro), que se extendían por todo el espesor del córtex. Evidentemente, éstas eran las regiones que contenían las células que respondían a las líneas verticales. La parte profunda de la capa IV aparecía uniformemente radiactiva, tal como se esperaba en razón de que las células de esa capa tienen cam-

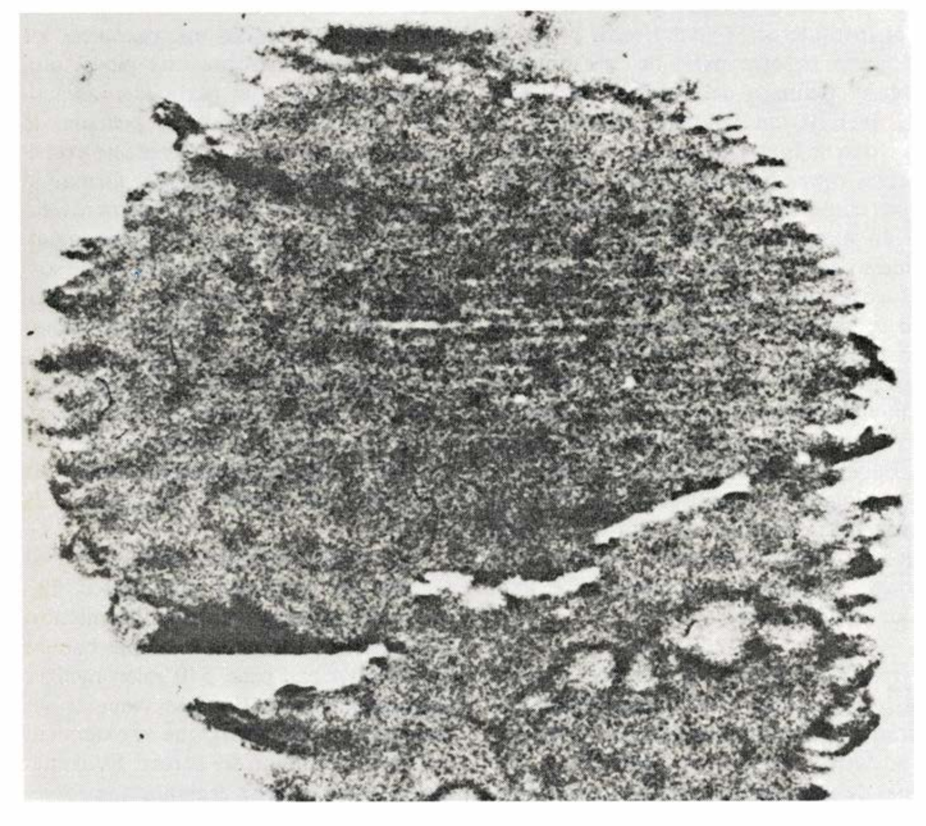
pos receptivos de simetría circular y no presentan ninguna selectividad de orientación.

Las secciones cortadas paralelamente a la superficie presentaban un conjunto inesperadamente complejo de bandas espaciadas de un modo periódico, a veces formando remolinos, con frecuencia ramificándose y uniéndose de nuevo, y constituyendo placas paralelas regulares sólo en algunos lugares. Lo que más nos llamó la atención fue la uniformidad de la distancia entre las bandas sucesivas a lo largo de todo el córtex. Ello encajaba perfectamente con la idea de un córtex uniforme. Además, la distancia entre las bandas cuadraba bien con la idea de que la maquinaria cortical debía repetirse por lo menos cada milímetro. Si la distancia fuera, por ejemplo, de 10 milímetros desde la vertical hasta los 180 grados y otra vez hasta la vertical, partes considerables del campo visual carecerían de células sensibles a una orientación determinada, lo que contribuiría a una representación deficiente y extremadamente rara de la escena visual.

La última variable cuya arquitectura asociada hemos de considerar es la preferencia del ojo. En los estudios con microelectrodos, las células adyacentes resultaron preferir casi invariablemente el mismo ojo. Si en penetraciones verticales la primera célula que encontrábamos prefería el ojo derecho, lo mismo hacían todas las células, hasta el fondo de la capa VI; si la primera célula prefería el ojo izquierdo, lo mismo hacían las restantes. Cualquier penetración favorecía con igual probabilidad un ojo o el otro. (Puesto que las células de la capa IV son monoculares, se trataba allí no de una preferencia ocular, sino de auténtico monopolio ocular.) Cuando la penetración del microelectrodo era oblicua u horizontal a la superficie, había una alternancia de preferencias diestras y siniestras, con un cambio bastante abrupto cada medio milímetro aproximadamente. El córtex resultaba así hallarse dividido en una segunda serie de regiones cúbicas separadas por paredes verticales que se extendían por todo el espesor cortical. El sistema de dominancia ocular era aparentemente bastante independiente del sistema de orientación, porque en las penetraciones tangenciales u oblicuas las dos secuencias no guardaban ninguna relación manifiesta entre sí.

La base de estas columnas de dominancia ocular, como ha venido en llamárselas, parece ser bastante simple. Los pies terminales de las fibras geniculadas, algunos de los cuales sirven al ojo izquierdo y los otros al derecho, se agrupan al penetrar en el córtex de modo que en la capa IV no se mezclan. Esto produce manchas del ojo derecho y manchas del ojo izquierdo a intervalos aproximados de medio milímetro. Una neurona situada por encima o por debajo de la capa IV recibe conexiones procedentes de esta capa hasta desde un milímetro de distancia en cada dirección. Con probabilidad, las conexiones más fuertes proceden de la región de la capa IV más inmediata a la neurona, de modo que presumiblemente está dominada por el ojo que inerva esta región.

También en este caso tuvimos gran curiosidad por descubrir cómo podían ser estas regiones oculares diestras y siniestras en tres dimensiones; cualquiera de varias disposiciones anatómicas podía conducir al aspecto de sección transversal que la fisiología había sugerido. La respuesta vino en primer lugar a partir de los estudios con el método de degeneración argéntica para cartografiar las conexiones, inventado por Walle J. H. Nauta, del Instituto Tecnológico de Massachusetts. Desde entonces hemos encontrado otros tres métodos anatómicos independientes para demostrar estas columnas.



PAUTA REAL de la actividad cortical, producida al exponer únicamente el ojo izquierdo a un conjunto de bandas verticales. La autorradiografía de desoxiglucosa pertenece a una sección tangencial en las capas externas del córtex. La pauta de manchas oscuras regularmente espaciadas de radiactividad representa la intersección de los sistemas de dominancia ocular y de orientación. Aumento: x 8.

Un método particularmente efectivo (porque permite observar en un mismo animal la disposición de las columnas sobre todo el córtex visual primario) se basa en el fenómeno del transporte axónico. El procedimiento consiste en inyectar un aminoácido marcado radiactivamente en una zona de tejido nervioso. Un cuerpo celular absorbe el aminoácido, presumiblemente lo incorpora a una proteína y después lo transporta a lo largo del axón hasta sus terminales. Cuando inyectamos el material dentro del ojo de un mono, las células ganglionares retinianas lo absorbieron y lo transportaron a lo largo de sus axones, las fibras del nervio óptico. Pudimos luego examinar los destinos de estas fibras en los núcleos geniculados laterales revistiendo secciones de tejido con una emulsión de plata y revelando la emulsión; el marcado radiactivo apareció claramente en las tres capas complementarias del núcleo geniculado de cada lado.

Pero este método no suele trazar una ruta desde un terminal axónico, a través de la sinapsis, hasta la neurona siguiente y sus terminales; y a nosotros nos interesaba seguir esa ruta durante todo su trayecto hasta el córtex. En 1971 Bernice Grafstein, del Medical College de la

Universidad de Cornell, descubrió que después de una inyección suficientemente grande en el ojo de un ratón, parte del material radiactivo escapaba de las terminaciones del nervio óptico y era absorbido por las células de los núcleos geniculados y transportado a lo largo de sus axones hasta el córtex. Pensamos que una inyección asimismo grande en un mono, combinada con autorradiografía, podía mostrar las terminaciones geniculadas de un ojo en la capa IV del córtex visual.

Nuestro primer intento produjo resultados desalentadores negativos, con sólo unas débiles señales de unos cuantos granos de plata visibles en la capa IV. Hubieron de transcurrir varias semanas antes de que cayéramos en la cuenta de que si empleábamos la microscopía de campo oscuro podíamos sacar partido de las propiedades de dispersión de la luz de los granos de plata y aumentar así la sensibilidad del método. Se nos prestó un condensador de campo oscuro, y, cuando observamos nuestra primera sección bajo el microscopio, allí, brillando en toda su gloria, estaban las manchas periódicas radiactivamente marcadas de la capa IV.

El paso siguiente consistió en intentar ver esta pauta de frente, seccionando el córtex paralelamente a su superficie. El córtex de un simio es abombado; por tanto, una sección paralela a su superficie y tangente a la capa IV mostrará esa capa como un círculo o un óvalo, mientras que una sección por debajo de esta capa la mostrará en anillo. Reuniendo una serie de dichos óvalos y anillos a partir de un conjunto de secciones puede reconstruirse la pauta sobre una amplia extensión del córtex.

A partir de estas reconstrucciones resultaba evidente que la pauta general principal era la de unas bandas paralelas que representaban terminaciones que pertenecían al ojo inyectado, separadas por espacios que representaban las del otro ojo. La pauta de bandas no es regular como la del papel pintado. (De vez en cuando convenía repetirnos que, después de todo, trabajábamos en biología.) Aquí y allá una banda que representa un ojo se ramifica en otras dos, o bien termina ciegamente en un punto donde se ramifica una banda del otro ojo. Las irregularidades son más comunes cerca del centro de visión y a lo largo de la línea que cartografía el horizonte. Las bandas siempre parecen ser perpendiculares al límite entre el córtex visual primario y su vecino, el Area 18, donde la regularidad es muy alta. Estas reglas generales parecen aplicarse a todos los cerebros de macacos, aunque los detalles de la pauta estructural varían de un individuo a otro e incluso de uno a otro hemisferio del mismo mono.

La anchura de un conjunto de dos bandas es constante, alrededor de 0,8 milímetros, sobre todo el córtex visual primario, lo que pone de manifiesto una vez más la uniformidad del córtex. También aquí esta anchura encaja perfectamente con la idea de que todo el aparato que se precisa para seguir con los ojos una zona del tamaño de un campo agregado debe estar contenido dentro de un milímetro cuadrado cualquiera del córtex. Las dos técnicas, el marcado con desoxiglucosa y el transporte de aminoácidos, tienen la gran ventaja de ser mutuamente compatibles, de modo que las hemos podido aplicar al unísono, una para marcar las líneas de orientación y la otra para ver las columnas de dominancia ocular. El número de cerebros examinados hasta la fecha es demasiado pequeño para justificar cualquier conclusión final, pero los dos sistemas parecen ser bastante independientes; sistemas que ni son paralelos ni se disponen en ángulos rectos sino que se entrecruzan al azar.

La función que realizan las columnas de dominancia ocular sigue envuelta aún en el misterio. Sabemos que hay neuronas con todos los grados de preferencia ocular en toda la parte binocular de los campos visuales, y puede ser que un sistema regular y pautado de entradas convergentes garantice que la distribución será uniforme y que no habrá privilegios casuales para ningún ojo en ningún lugar. No está claro por qué razón tienen que existir esos grados de preferencia ocular en todas partes, aunque sospechamos que tendrán algo que ver con la percepción estereoscópica de la profundidad.

A partir de todo lo que se ha descubierto acerca del córtex visual primario, podemos afirmar con seguridad que una pieza elemental del córtex es un bloque cuya área mide alrededor de un milímetro cuadrado y tiene dos milímetros de profundidad. Conocer la organización de esta brizna de tejido significa conocer la de toda el Area 17; el conjunto debe ser una versión repetida de esa unidad elemental. Nadie debe suponer que la unidad elemental sea un bloque discreto y separado. Que el conjunto de placas de orientación comience con una placa que representa una orientación vertical, oblicua u horizontal es completamente arbitrario; también lo es el hecho de que una secuencia de dominancia ocular empiece con un par de placas de dominancia izquierda-derecha o bien con uno derecha-izquierda. Lo mismo puede decirse de un cristal unitario de cloruro sódico o de cualquier estructura repetitiva, como los teselados del papel mural.

Entonces, ¿a qué se parece la escena visual cuando se proyecta sobre el córtex visual? Supóngase que un animal fija su mirada en algún punto y que el único objeto en el campo visual sea una línea recta situada por encima y un poco a la izquierda del punto en el que fija la mirada. Si cada célula activa tuviera que excitarse, y si uno pudiera situarse sobre el córtex y mirarlo, ¿cuál sería la pauta estructural? Para hacer el problema más interesante, imaginemos que la estructura sólo es vista por un ojo. De acuerdo con la arquitectura que acabamos de describir, la pauta que se observaría no sería una línea, sino un mero conjunto de manchas regularmente espaciadas. El razonamiento puede comprobarse directamente si se expone un mono con un ojo cerrado a un conjunto de bandas verticales y se realiza una autorradiografía de desoxiglucosa. La pauta resultante no debiera sorprender a nadie: se trata de un conjunto de manchas espaciadas regularmente, que representa la intersección de los dos conjuntos de sistemas de columnas. ¡Imagínese la sorpresa y la perplejidad de un geniecillo que mirara una tal versión del mundo exterior!

¿Por qué la evolución se ha tomado el trabajo de diseñar una estructura tan complicada? Esta pregunta continúa fascinándonos. Quizá la teoría más plausible sea la que sostiene que los sistemas de columnas constituyen una solución al problema de representar más de dos dimensiones sobre una superficie bidimensional. El córtex opera, al menos, con cuatro conjuntos de valores: dos para las variables de posición x e y en el campo visual, una para la orientación y otra para los distintos grados de preferencia ocular. Las dos coordenadas de superficie se utilizan para designar la posición del campo; las otras dos variables se ajustan al repartir el córtex en subdivisiones tan finas que puede correrse a lo largo de un conjunto completo de orientaciones o de preferencias oculares, y, sin embargo, tener, en la posición del campo visual, un desplazamiento mínimo con respecto a la resolución en esta zona del mundo visual.

La estrategia de subdividir el córtex en pequeñas particiones verticales no está limitada ciertamente a la zona visual primaria. Estas subdivisiones fue-

ron observadas, por primera, vez en la zona somatestésica por Vernon B. Mountcastle, de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, unos 10 años antes de nuestro trabajo en la zona visual. En la zona somatestésica, tal como señalamos más arriba, la topografía básica es un mapa de la mitad opuesta del cuerpo, pero sobre ella se superpone un doble sistema de subdivisiones, con algunas zonas en las que las neuronas responden al movimiento de las articulaciones o a la presión sobre la piel y otras zonas en las que responden al tacto o a la flexión de los pelos. Como ocurre en el caso de las columnas visuales, un conjunto completo (una zona para cada tipo de neurona) ocupa aquí una distancia de un milímetro aproximadamente. Estas subdivisiones pueden tomarse como análogas a las columnas de dominancia ocular, al estar determinadas en primer lugar por entradas al córtex (ya sea procedentes del ojo derecho o del izquierdo, ya sea de receptores profundos o de receptores en las capas superiores de la piel) y no por conexiones dentro del córtex, como las que determinan la selectividad de orientación y el sistema asociado de regiones de orientación.

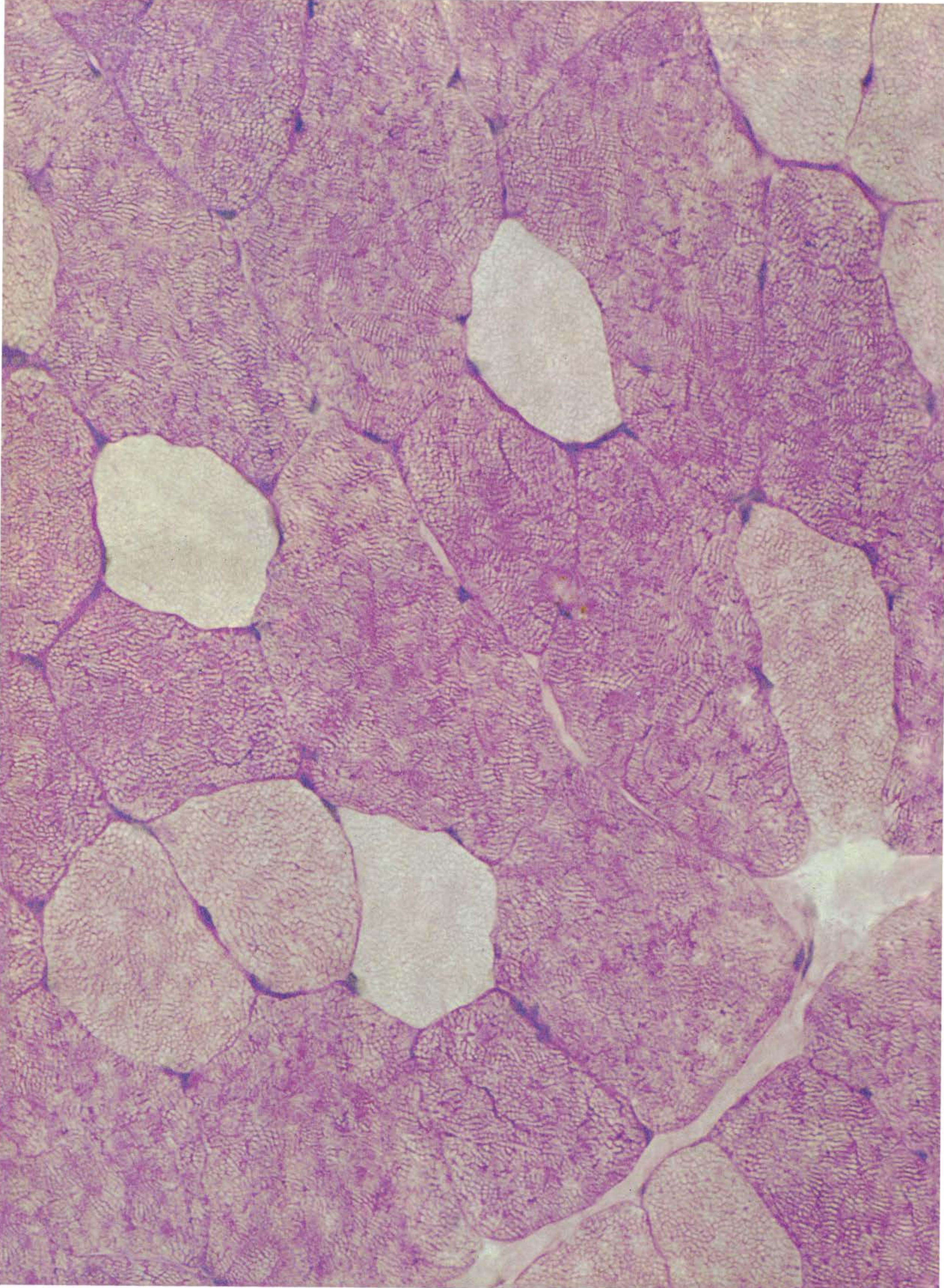
Las subdivisiones columnares asociadas con los sistemas sensoriales visual y somático son las más conocidas, pero hay indicios de subdivisiones verticales similares en algunas otras zonas: varias zonas visuales superiores, regiones sensoriales parietales estudiadas recientemente por Mountcastle, y la región auditiva, donde Thomas J. Imig, H. O. Adrián y John F. Brugge, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Wisconsin, y sus colegas, han encontrado subdivisiones en las que ambos oídos parecen aunar su información o competir entre ambas, alternativamente.

Para la mayoría de estos sistemas definidos fisiológicamente (excepto para los visuales) no hay por el momento sistemas anatómicos correspondientes. Por otra parte, en los últimos años varios anatomistas, en especial Edward G. Jones, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, y Nauta y Patricia Goldman, del MIT, han demostrado que las conexiones entre una región del córtex y otra (por ejemplo, desde la zona somatestésica de un lado a la zona correspondiente del otro) terminan en manchas que tienen una periodicidad regular de alrededor de un milímetro. Aquí las columnas son evidentes desde el punto de vista morfológico, pero no se tiene la menor idea de qué interpretación fisiológica darles. A pesar de ello, es un hecho que las subdivisiones periódicas finas constituyen una característica muy general del córtex cerebral. Las observaciones originales que Mountcastle hizo a propósito de esta característica puede decirse que proporcionan una cuarta interpretación profunda de la organización cortical.

Seguramente sería un error suponer que esta exposición del córtex visual agotara de algún modo el tema. Con toda probabilidad, el córtex es responsable de la interpretación del color, del movimiento y de la profundidad estereoscópica, pero seguimos sin saber hasta qué punto. Hay indicios (apoyados en las investigaciones que nosotros y otros autores hemos hecho sobre la profundidad y de las que sobre el color realizaron Semir Zeki, del University College de Londres) de que las zonas visuales corticales superiores a la que se proyecta la zona primaria directa o indirectamente pueden estar especializadas en el manejo de estas variables, pero nos falta mucho camino para conocer qué supone esta manipulación.

¿Qué sucede más allá de la zona visual primaria? ¿Cómo se explota en pasos ulteriores la información acerca de la orientación? ¿Hay que esperar que, en última instancia, se halle una célula que responda específicamente a un detalle muy particular? (Por lo general, y por razones que se nos escapan, para este detalle se suele seleccionar a la propia abuela.) Nosotros ponemos en duda que exista una célula tal, pero no tenemos ninguna alternativa adecuada que ofrecer. Especular *in extenso* acerca de cómo puede funcionar el cerebro no es, por fortuna, la única vía abierta a los investigadores. Explorar el cerebro es más divertido y parece resultar más provechoso.

Hubo un tiempo, no muy lejano, en que uno miraba los millones de neuronas de las distintas capas del córtex y pensaba si alguien llegaría a tener jamás alguna idea acerca de su misión. ¿Funcionaban todas en paralelo, como las células del hígado o del riñón, consiguiendo sus objetivos a peso, sumando esfuerzos, o bien cumplía cada una algo especial? Para el córtex visual, hoy parece conocerse la respuesta a grandes rasgos: determinados estímulos excitan o inhiben las neuronas; grupos de neuronas realizan, efectivamente, transformaciones particulares. Parece razonable pensar que si los secretos de unas cuantas regiones como ésta pueden llegar a descubrirse, otras regiones desvelarán los suyos a su debido tiempo.



Mecanismos cerebrales del movimiento

¿Cómo provocan los movimientos corporales el cerebro y la médula espinal? No sólo envían órdenes a los músculos, sino que también reciben señales de realimentación que ayudan a orquestar las órdenes

Edward V. Evarts

Uno de los primeros hechos constatados en relación con el control cerebral del movimiento, hace más de un siglo, fue que los movimientos corporales podían ser causados por señales dirigidas a la médula espinal por una región específica del cerebro: el área motora del córtex cerebral. La escala de movimientos va desde las articulaciones musculares groseras requeridas en el trabajo manual o la locomoción rápida hasta las delicadas articulaciones de los músculos de los dedos que permiten efectuar operaciones quirúrgicas con ayuda del microscopio.

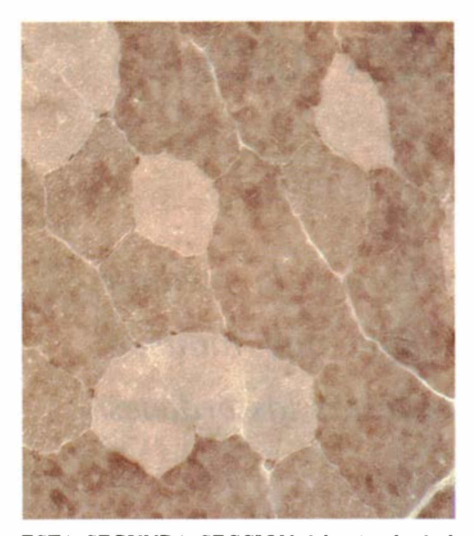
Estas salidas de información de la corteza motora son, a su vez, el resultado de entradas de información de múltiple origen. Proceden de otras áreas corticales, como la del tacto, y de estructuras subcorticales, el cerebelo y los ganglios basales, que envían señales al córtex motor a través de otra área subcotical al tálamo. Gran parte de la investigación sobre los mecanismos cerebrales del movimiento está encaminada hacia una mejor comprensión de cómo las entradas de información, a partir de esas varias estructuras corticales y subcorticales, actúan conjuntamente para controlar las salidas de información finales desde la corteza motora hacia la médula espinal y, de aquí, a los músculos. Revisaré aquí el estado presente de nuestro conocimiento, que es importante en dos puntos. En primer lugar, nos relaciona con cuestiones fundamentales sobre la organización general del cerebro. En segundo lugar, apunta hacia el tratamiento y posible prevención de trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington (dos de los distintos trastornos que atañen a los ganglios basales) y las diferentes manifestaciones de la apoplejía, la esclerosis múltiple y otras múltiples alteraciones cuyo origen está en la lesión del cerebelo.

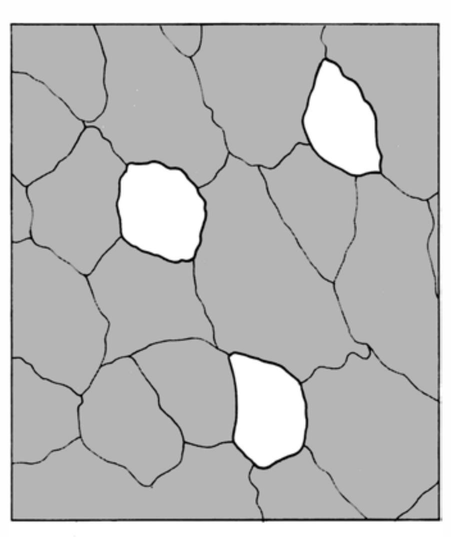
¿Cuáles son las exigencias fundamentales del movimiento? La primera, los músculos; la segunda, un sistema de señalización que posibilite la contracción correcta de los músculos. Empecemos por los músculos. No funcionan todos de la misma manera. Considérense los músculos del ojo y del brazo humano. Los músculos del ojo deben trabajar con gran velocidad y precisión para orientar rápidamente el globo ocular en un ángulo de unos pocos minutos de arco. Además, no tienen que soportar demandas externas del estilo del levantamiento de pesos. El fino control necesario en el movimiento ocular exige una alta relación de inervación, es decir, la proporción entre el número de neuronas con axones que terminan en la membrana externa de las células musculares y el número de células musculares.

Para el músculo ocular, la relación de inervación es de uno a tres; ello significa que los terminales axónicos de una sola neurona motora liberan su transmisor químico a no más de tres células musculares. (Una neurona motora es una neurona con el cuerpo celular en la médula espinal y cuyo axón termina en la membrana de la célula muscular.) En contraste con esta elevada relación de inervación, los pies terminales axónicos de una sola neurona motora que inerve un músculo de una extremidad, como el bíceps, pueden suministrar transmisor a cientos de fibras musculares; el músculo puede tener, por tanto, una relación baja: de uno a varios centenares. En consecuencia, la salida de información de la unidad motora de los músculos de las extremidades –la contracción causada por un solo impulso que libera transmisor desde los terminales de una única neurona motora– es correspondientemente grosera.

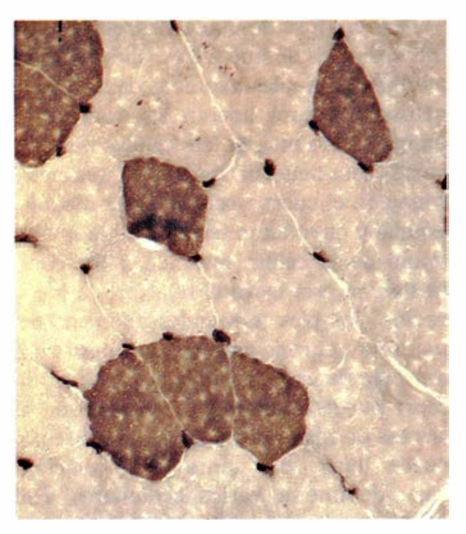
Las unidades motoras musculares difieren también en su susceptibilidad a la fatiga. En un extremo del intervalo se hallan las unidades motoras de contracción lenta con gran resistencia al cansancio muscular. Estas unidades pueden permanecer activas durante largos períodos, pero generan una tensión muscular relativamente baja. En el extremo opuesto del intervalo se encuentran las unidades motoras de contracción rápida; pueden generar una elevada tensión muscular de pico, pero se fatigan enseguida. Estas unidades de contracción rápida tienden a estar inervadas por neuronas motoras con axones de diámetro y velocidad de conducción del impulso nervioso por encima de la media.

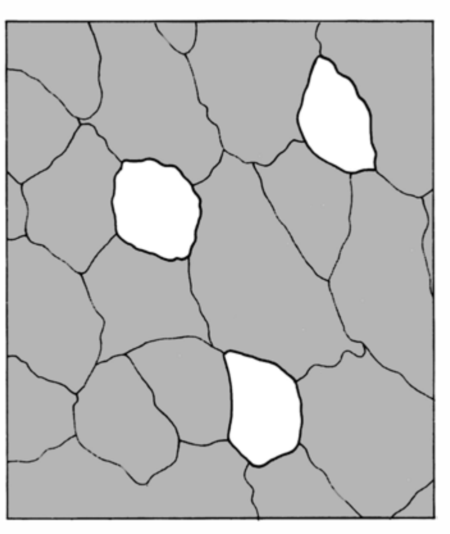
LOS TRES "FANTASMAS" BLANCOS de la microfotografía de la página opuesta son marcadores provocados deliberadamente para poder estudiar un aspecto fundamental de la relación entre el cerebro y el movimiento: los procesos químicos de la contracción muscular que siguen al disparo de una neurona motora. La microfotografía muestra el músculo de la extremidad de un gato que ha sido seccionado perpendicularmente a su eje longitudinal. Los fantasmas son fibras musculares individuales de una sola unidad motora del músculo de la extremidad. Un estudio anterior del músculo mostró que se trata de un músculo de "contracción lenta", el tipo muscular que genera fuerzas pequeñas pero que es extremadamente resistente a la fatiga. Las tres fibras han sido marcadas mediante una prolongada estimulación de la neurona motora que controla su contracción, agotando así el aprovisionamiento de glucógeno, la forma de almacenamiento de glucosa y fuente de la energía muscular. La tinción ha coloreado de rosa las fibras musculares de la sección con un abastecimiento normal de glucógeno. En la página inmediatamente siguiente aparecen microfotografías de otras secciones del mismo músculo en las que se incluyen estos mismos marcadores. Se han teñido para determinar la relación entre las propiedades químicas y mecánicas de las fibras musculares. Las micrografías son de Robert Burke y Peter Tsairis.



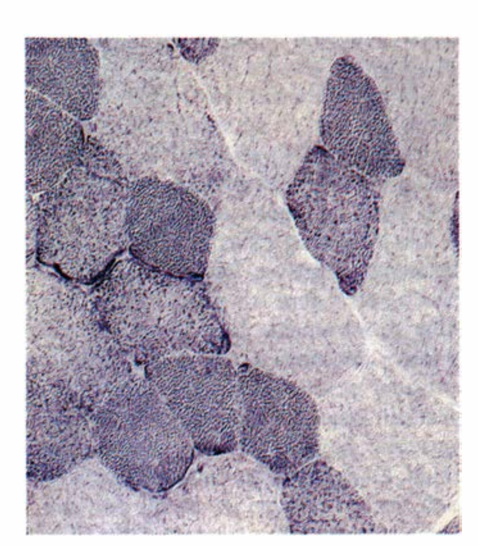


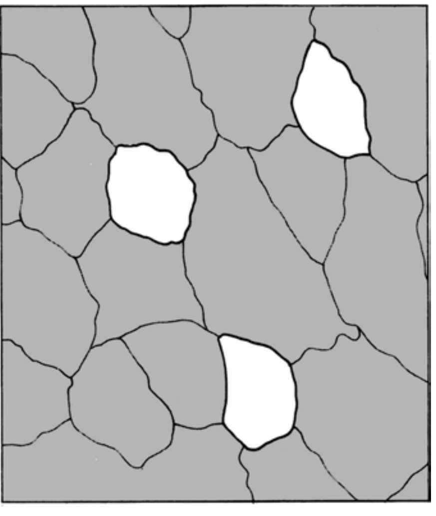
ESTA SEGUNDA SECCION del músculo de la extremidad fue teñida al objeto de determinar la capacidad relativa de las proteínas de la fibra muscular para metabolizar el compuesto que aporta energía: adenosín trifosfato (ATP). El color oscuro significa una mayor capacidad metabólica. Las tres fibras marcadoras sólo están ligeramente teñidas (*véase la representación esquemática de la derecha*). Esta menor capacidad es característica de las fibras de contracción lenta del músculo del gato.





TERCERA SECCION, teñida para indicar la capacidad de las proteínas musculares de metabolizar el adenosin trifosfato (ATP) tras una modificación debida a un pretratamiento acidógeno. Las intensidades, aproximadamente opuestas a las que se observan en la segunda sección (*ilustración superior*), proporcionan más información acerca de los procesos químicos que afectan a la fibra muscular.





CUARTA SECCION, teñida para indicar la capacidad relativa de las fibras musculares de llevar a cabo un metabolismo oxidativo, medido por la presencia de un determinado enzima de las mitocondrias celulares. Las tres fibras de la unidad de contracción lenta (*véase la representación*) se encuentran entre las fibras teñidas con mayor intensidad; esto es coherente con su gran resistencia al agotamiento.

En el interior de un músculo, las fibras de unidades motoras lentas y rápidas están entremezcladas. En 1968 los investigadores suecos E. Kugelberg y L. Edstrom descubrieron cómo distinguir qué fibras motoras pertenecían a cada unidad motora. Mediante la estimulación prolongada del axón de una neurona motora, indujeron una prolongada contracción de las fibras musculares de una sola unidad motora. La contracción agotaba la provisión de glucógeno, el compuesto en que se almacena la energía de las fibras musculares. Al teñir el tejido con una sustancia que reacciona con el glucógeno, las fibras de las unidades motoras agotadas aparecían como "fantasmas" blancos mezcladas con fibras teñidas de rosa que contenían aún concentración normal de glucógeno.

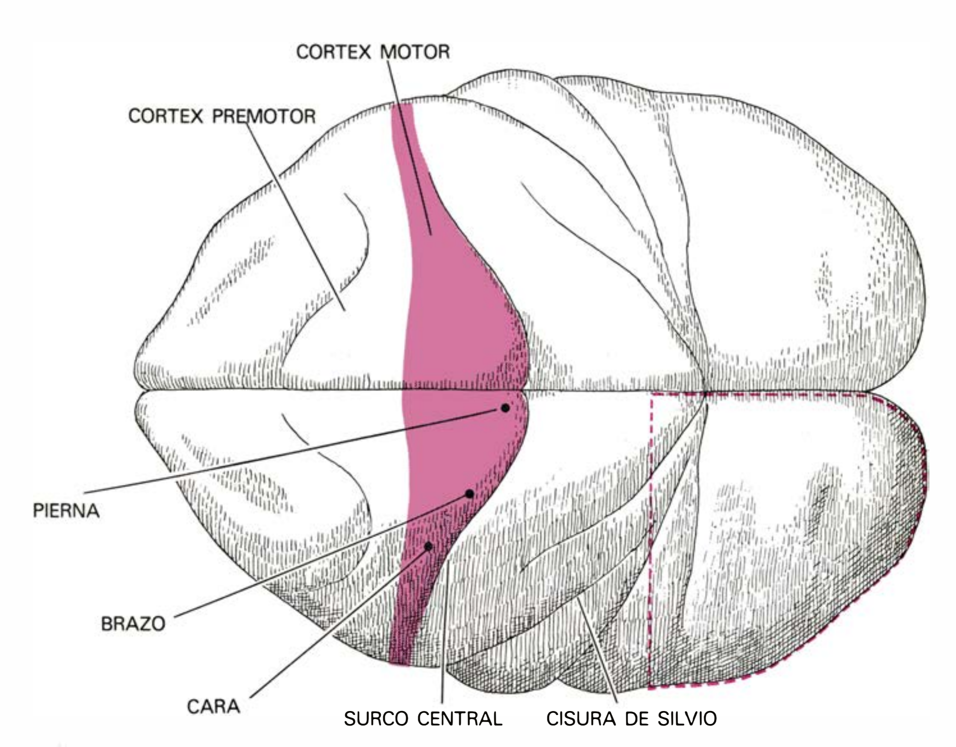
A ese proceso se le denomina efecto histoquímico, es decir, una demostración de la reacción bioquímica de una estructura microanatómica viva. Así, mediante el método de Kugelberg y Edstrom, Robert E. Burke y sus colegas, de los National Institutes of Health, hallaron que las unidades musculares de contracción rápida se teñían histoquímicamente como si sus fibras contráctiles agotaran la fuente de energía adenosín trifosfato, o ATP, degradándola enzimáticamente más deprisa que las unidades motoras de contracción lenta. Se considera esta degradación enzimática como uno de los factores más importantes de entre los que determinan la rapidez intrínseca de la contracción muscular. Por tanto, los descubrimientos histoquímicos ayudan a explicar la diferencia de velocidades de contracción. Los estudios histoquímicos de otros enzimas involucrados en la degradación de azúcares y grasas se aprovechan de igual modo para dar cuenta de las grandes diferencias en la resistencia a la fatiga que existen entre los dos tipos de unidades motoras.

¿Qué importancia tienen estas propiedades antagónicas de las unidades motoras a la hora de organizar el movimiento? Consideremos cómo se reclutan secuencialmente las unidades motoras de un músculo en el curso de un movimiento. En general, la tensión muscular se regula de dos formas: por medio del control del número de unidades motoras llamadas a intervenir y mediante el control de la frecuencia de disparo de las unidades reclutadas. Las unidades de contracción lenta, resistentes a la fatiga y que generan relativamente poca tensión, son las primeras en ser solicitadas. Las últimas unidades motoras reclutadas son las unidades de contracción rápida,

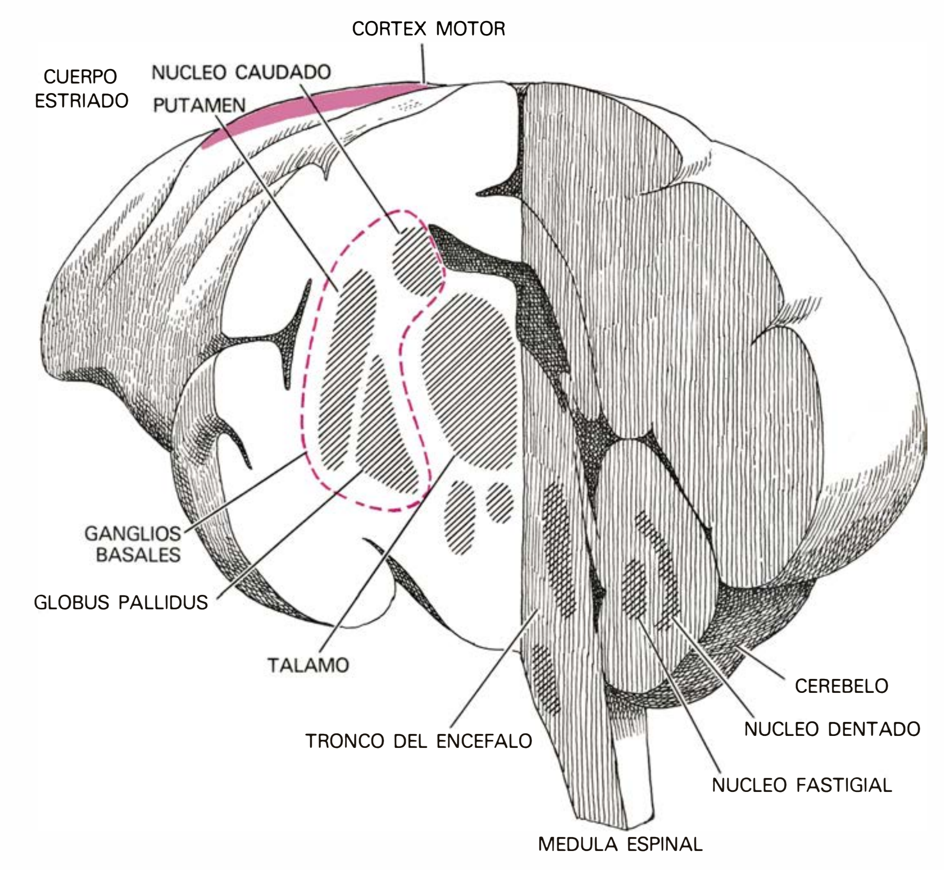
las que generan altas tensiones de pico pero que se fatigan con igual celeridad.

Elwood Henneman, de la Facultad de Medicina de Harvard, ha hecho aportaciones de la máxima importancia a la comprensión general del significado del orden en que se reclutan las unidades motoras. Puntualiza que las tensiones musculares pequeñas se generan y controlan con precisión por la movilización selectiva de un número variable de pequeñas unidades motoras. La diferencia entre unidades motoras grandes y pequeñas no es de poca monta. Por ejemplo, la mayor unidad motora de la pantorrilla del hombre genera doscientas veces más tensión que la menor. Cuando debe incrementarse la salida de información muscular total, observó Henneman, se excitan las unidades motoras mayores, de manera que se proporcionen mayores incrementos de tensión individual. Ello significa que, al crecer la tensión total, se necesitan menos unidades motoras para soportarla. Desde luego, si las circunstancias requieren que aumente bruscamente la salida de tensión general del músculo, se evidencia poco orden en el reclutamiento y vienen a solicitarse simultáneamente casi todas las unidades motoras del músculo.

Esto es todo en cuanto a los distintos tipos de músculos y sus unidades motoras. Vayamos ahora a determinar qué es lo que produce la contracción de las unidades motoras. Las contracciones musculares dependen de la capacidad que posee el transmisor acetilcolina, liberado en la articulación neuromuscular en cada impulso de la neurona motora, de provocar un impulso en la célula muscular. El bloqueo de la transmisión en la unión, por ejemplo con el alcaloide curare, elimina la contracción muscular. Se han efectuado experimentos con sujetos humanos que ilustran tal bloqueo. Se les suministró curare mientras se mantenía artificialmente su respiración. Durante el período de la parálisis provocada por el curare, la acetilcolina seguía siendo liberada por los axones de las neuronas motoras, pero el curare impedía la interacción del transmisor y sus receptores en la membrana de la célula muscular. En consecuencia, los músculos de los sujetos dejaron de responder a las órdenes de su córtex cerebral. Los sujetos continuaron pensando y teniendo sensaciones, pero no había signos externos de estas actividades cerebrales. El habla, la expresión facial, la capacidad de dirigir la mirada, todas estas formas de conducta dependen de la contracción muscular.



CEREBRO DE UN MACACO, en una visión superior. Las indicaciones muestran diferentes subdivisiones del área motora de su córtex cerebral. La línea a trazos en color indica la sección del cerebro que ha sido extraída en la ilustración inmediatamente siguiente para revelar las estructuras subcorticales.



CEREBRO DE MACACO, en una visión posterior. Se le ha extraído una porción de 90 grados para exponer algunos detalles de sus estructuras subcorticales. La línea a trazos en color rodea los ganglios basales del hemisferio izquierdo: los segmentos caudado y putamen del cuerpo estriado y el globus pallidus adyacente. Próximo a la línea central está el tálamo izquierdo, y sobre la línea central se muestra seccionada la mitad derecha del cerebelo, con sus componentes internos, los núcleos dentado y fastigial. La sección motora del córtex cerebral (*en color*) es una estructura filogenéticamente reciente en comparación con los ganglios basales y el cerebelo. Las investigaciones actualmente en marcha indican que el disparo de las neuronas del córtex motor está mediado por señales enviadas al córtex motor a través del tálamo desde estas estructuras subcorticales filogenéticamente más antiguas.

Muchas ideas actuales sobre los mecanismos cerebrales del movimiento reconocen su origen en la obra del fisiólogo británico Charles Scott Sherrington, realizada a principios de este siglo, en torno a la función de la neurona motora en ciertas formas reflejas de la actividad motora, como el rascarse y el caminar. Las señales procedentes de muchas áreas distintas del cerebro inciden a menudo en las mismas neuronas motoras destinatarias de la médula espinal. Al advertir este fenómeno, Sherrington caracterizó las neuronas motoras como "la vía final común" que une el cerebro con la acción muscular. Estudió el movimiento muscular en animales cuya médula espinal había sido seccionada, separando de forma efectiva las neuronas motoras del cerebro.

Sherrington descubrió que al cabo de unos pocos meses de haber seccionado la médula espinal de un perro podía provocarse un reflejo de rascado mediante estímulos mecánicos como el cosquilleo en la piel del animal o tirando levemente del pelo en cualquier punto de una amplia región en forma de silla de montar de la parte superior del cuerpo. Al describir estas respuestas señaló que los movimientos eran "ejecutados sin menoscabo evidente de la dirección o el ritmo". La obra de Sherrington sobre el reflejo de rascado condujo al concepto actual de movimiento en gatillo ("triggered movement"), basado en un "programa central" que incluye un generador rítmico espinal. No mucho después, otro fisiólogo británico, Graham Brown, demostró que los movimientos rítmicos de las extremidades, similares a los involucrados en el caminar, se daban también en perros desprovistos de conexiones entre el cerebro y la médula espinal. Evidentemente existían generadores rítmicos espinales tanto para el caminar como para el acto de rascarse.

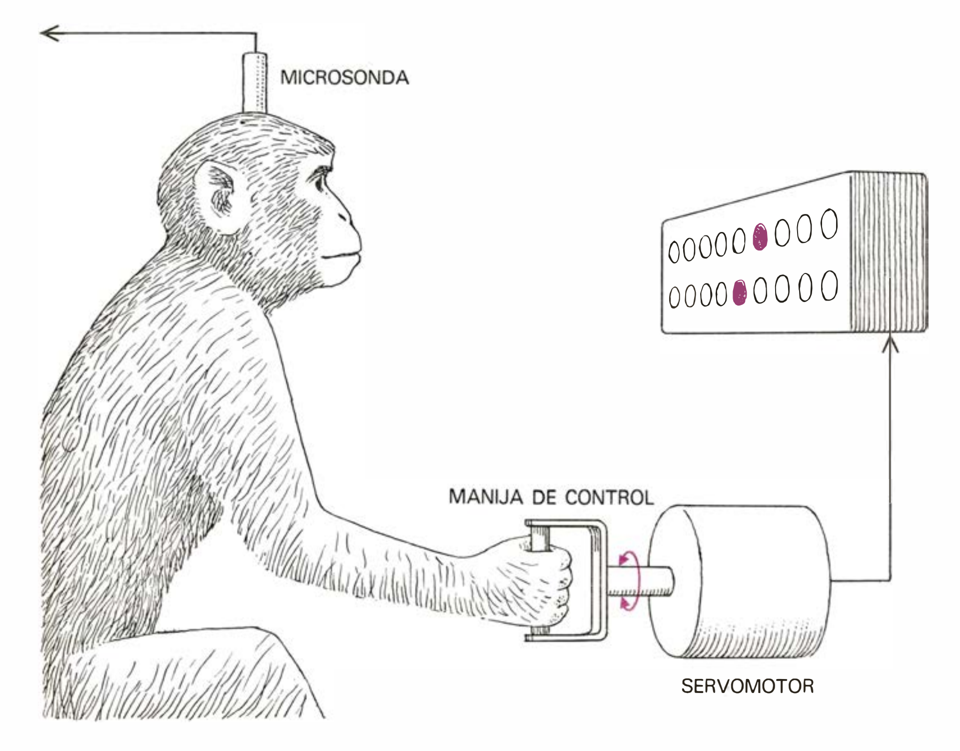
Las investigaciones actuales en el campo de la neurofisiología de la locomoción se proponen, en gran parte, clarificar la interacción entre lo que podría denominarse programas centrales procedentes del cerebro y la realimentación sensorial, cuyo origen es externo al sistema nervioso. De hecho, la obra de Sherrington estaba especialmente relacionada con las posibles formas en que la actividad de las neuronas motoras podía regularse mediante una realimentación sensorial. Introdujo el término "propiocepción" para describir las entradas de información sensorial que se generaban en el curso de movimientos dirigidos centralmente, cuando "los estímulos de los receptores eran provocados por el propio organismo". Sherrington eligió el prefijo "propio–" (del latín *proprius*), porque creía que la principal función de los propioceptores era suministrar información de realimentación sobre los movimientos del propio organismo.

Los propioceptores musculares son de dos tipos. Uno percibe la elongación y el otro la tensión. De los receptores de longitud de los músculos salen fibras hacia la médula espinal para establecer sinapsis con neuronas motoras que terminan en los mismos músculos. De aquí que cualquier aumento de la actividad de los receptores de longitud resultante de la elongación del músculo active las neuronas motoras del músculo elongado. Esto provoca una contracción muscular que se opone a la elongación.

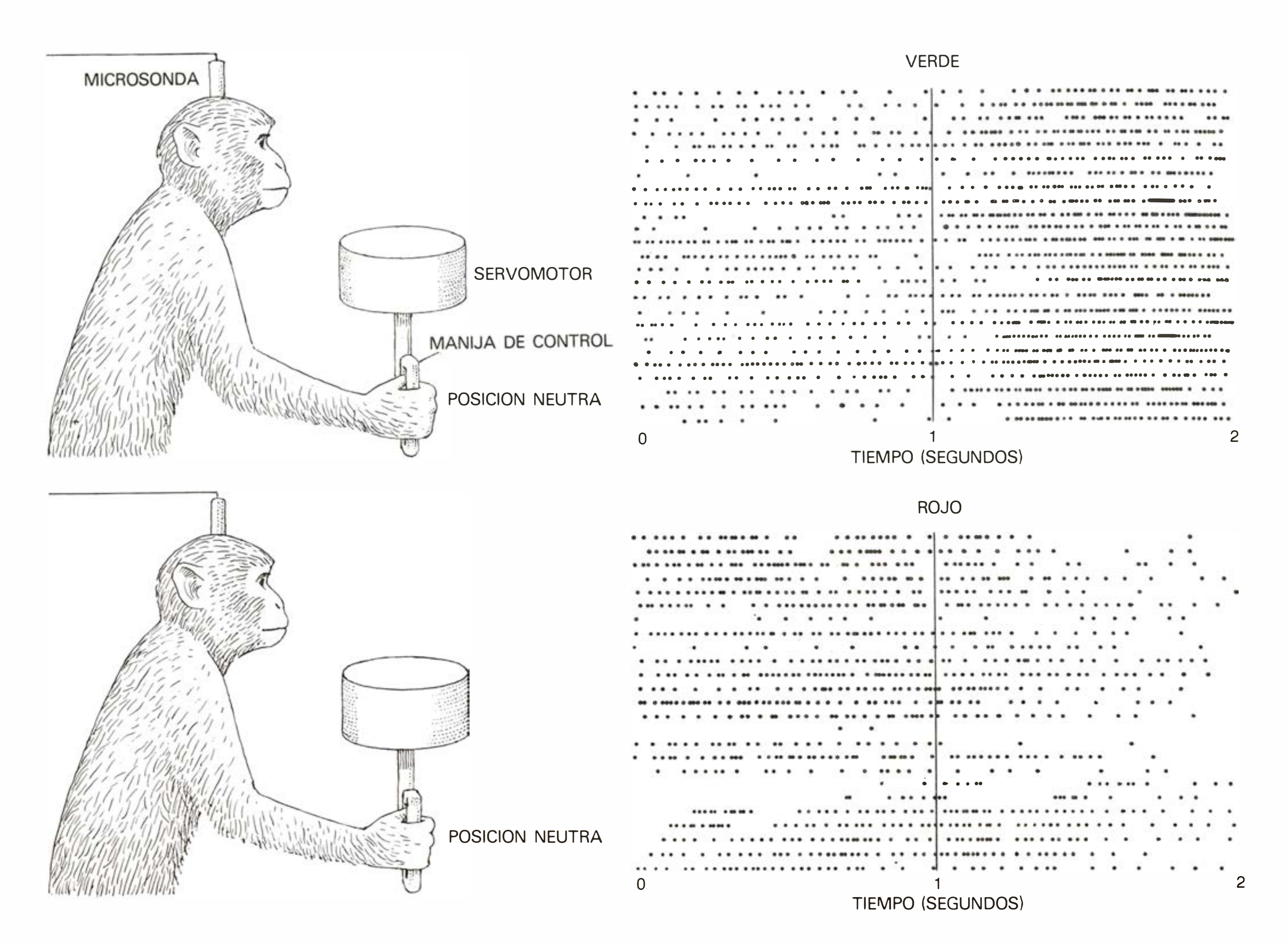
Los receptores de tensión, el segundo tipo de propioceptores, más que elongaciones perciben fuerzas; su activación conduce a la inhibición de las neuronas motoras asociadas. Por tanto, cuando un incremento de la tensión muscular excita a estos receptores, su respuesta actúa sobre las neuronas motoras asociadas y da lugar a una reducción de la fuerza. Tanto los receptores de longitud como los de tensión pueden considerarse por tanto como componentes de lo que un ingeniero denominaría un sistema de control de realimentación negativo. Este sistema en particular mantiene su estabilidad al oponer resistencia a los cambios de longitud y de tensión musculares.

La consideración de un ejemplo del sistema en acción clarificará el funcionamiento de este servomecanismo de realimentación negativo. Imaginemos a un hombre que intenta mantener quieto su brazo en ausencia de cualquier influencia externa, mientras éste permanece perpendicular a uno de los lados de su cuerpo. Naturalmente, aparecerán leves fluctuaciones no intencionadas de la posición, en especial, al irse cansando el brazo. Por ejemplo, los ocasionales descensos involuntarios de la tensión de los músculos que se oponen a la fuerza de la gravedad darán lugar a un incremento de la longitud de dichos músculos. Debido al incremento de la longitud muscular, aumentará la actividad de los propioceptores de longitud, mientras que al propio tiempo (a causa del descenso de la tensión muscular) decrecerá la actividad de los receptores propioceptivos de la tensión.

Aunque los cambios ocurran en sentido opuesto, su efecto global no es sus-



LOS MONOS demostraron ser sujetos adecuados para un entrenamiento que implicara respuestas musculares precisas a determinados estímulos. En este experimento, el investigador encendía una de las nueve luces de la hilera superior de un estimulador de dos hileras. Girando una manija, el mono podía "perseguir" la luz superior hacia la izquierda o la derecha y era recompensado al alinearse las dos luces. Una microsonda, insertada entre las células de la corteza motora asociadas a la manipulación fina, registraba la actividad de las células implicadas en la respuesta muscular. Hasta el más pequeño movimiento voluntario iba acompañado de un sorprendente incremento de la actividad de la corteza motora; la proporción de células cerebrales que se disparaban era considerablemente superior a la proporción de neuronas motoras de la médula espinal involucradas. (Ilustración de Bunji Tagawa.)



EXPERIMENTO DE "PREPARACION", que suponía un entrenamiento adicional de los monos. Se les enseñaba a mantener la manija fija en una posición "neutra" y prepararse a empujarla hacia adelante en un instante indefinido después de encenderse la señal verde (*arriba*), o a tirar de ella después de haberse encendido la luz roja (*abajo*). Se registró la actividad de una neurona de la corteza motora durante un segundo antes y un segundo después de la iluminación de la bombilla; los impulsos se representan en las filas de puntos horizontales, y cada hilera registra una sola presentación del estímulo. La "preparación" para la acción de empujar provocaba un incremento de la actividad de las neuronas y la acción de tirar, un descenso.

tractivo sino aditivo: el incremento de los disparos de los receptores de longitud excita las neuronas motoras que afectan al músculo, y el descenso de los disparos de los receptores de tensión elimina la inhibición de las mismas neuronas. Esta acción sinérgica de los dos tipos de receptores propioceptivos tiene lugar cuando los cambios de longitud del músculo son consecuencia de cambios involuntarios de la tensión muscular debidos a causas internas, pero no se presenta si los cambios de longitud y tensión son consecuencia de la aplicación o eliminación de una fuerza externa. Por ejemplo, un incremento de la longitud muscular causado por el aumento de un peso externo da lugar a un incremento de la actividad de los receptores de longitud asociado a un incremento, y no a un descenso, de la actividad de los receptores de tensión. Al acuñar el término propioceptor, Sherrington estaba llamando la atención sobre las importantes diferencias que subyacen en la organización neuronal del movimiento activo, en oposición al pasivo. En este contexto, "activo" se refiere a los movimientos propios del sujeto y "pasivo" a desplazamientos producidos por fuerzas externas.

El concepto sherringtoniano de la relación entre los receptores de longitud de los músculos y el movimiento en general fue demostrado de forma evidente al descubrir el fisiólogo sueco L. Leksell el papel desempeñado por unas neuronas especiales conocidas como neuronas motoras gamma. A diferencia de las neuronas motoras ordinarias, o alfa, que actúan en fibras musculares que se contraen con potencia, las neuronas motoras gamma actúan en pequeñas fibras musculares especializadas que regulan la sensibilidad de los receptores de longitud. Por tanto, las neuronas motoras son también de dos clases. Una clase actúa en los músculos que generan movimientos corporales (las alfa) y la otra sirve para optimizar el rendimiento de los receptores propioceptivos de la longitud muscular (las gamma).

Así, pues, tipos distintos de músculos y clases diferentes de neuronas motoras y sus sistemas de control asociados forman los componentes elementales de los movimientos corporales voluntarios y reflejos. Las relaciones entre estos componentes pueden estudiarse en el laboratorio sobre un amplio espectro de experimentación. Por ejemplo, gran parte de los trabajos actuales sobre el control del movimiento está basado en moluscos y artrópodos (insectos y crustáceos). En estos animales invertebrados la simplicidad del sistema nervioso ofrece varias ventajas a los investigadores. Pero los invertebrados no tienen córtex cerebral ni sus estructuras asociadas. Para descubrir cómo el cerebro informa a las neuronas motoras y controla así los movimientos humanos se requiere información de animales que no sólo tengan córtex cerebral sino también

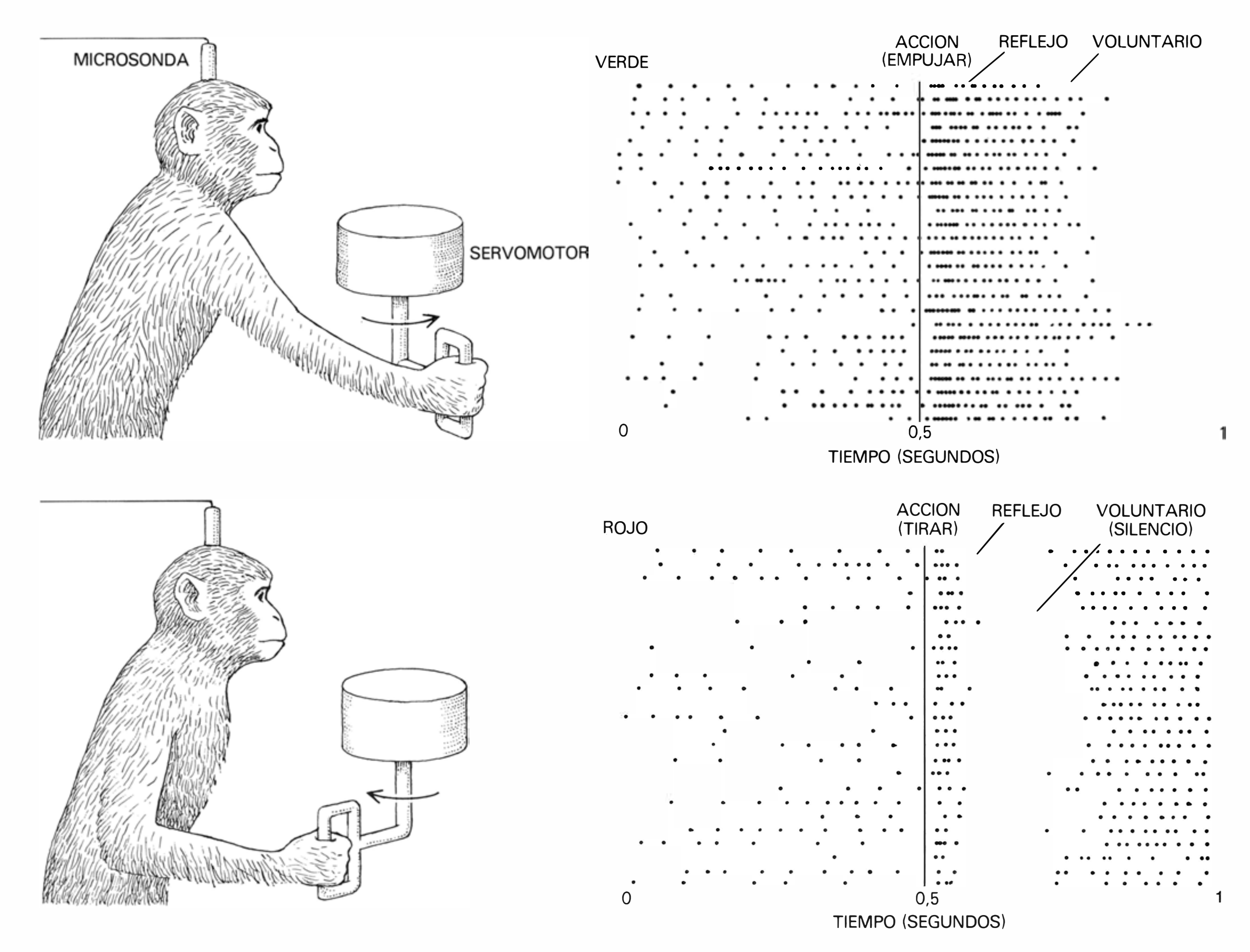
aquella particular subdivisión cerebral especializada donde se lleva a cabo el control de los movimientos, es decir, la corteza motora.

La primera noticia que se tuvo de la corteza motora fue en 1870, al descubrirse que la estimulación eléctrica del córtex cerebral podía provocar movimientos corporales. Los experimentos de estimulación confirmaron una conclusión a la que acababa de llegar el neurólogo británico John Hughlings Jackson en base a observaciones clínicas. Hughlings Jackson había advertido que una lesión irritativa de la corteza cerebral en un lado del cerebro provocaba movimientos epilépticos en la parte opuesta del cuerpo. Los primeros experimentos de estimulación, llevados a cabo con perros como sujetos, fueron confirmados con monos en 1873 por el neurólogo británico David Ferrier.

Estos estudios de la corteza motora tuvieron un resonante eco en el pensamiento neurológico. Para apreciar la magnitud de ese impacto, obsérvese que antes de 1870 se creía en general que la corteza cerebral era un silo que sólo almacenaba pensamientos. Hughlings Jackson expuso la opinión general de su tiempo de la siguiente manera: "Parece haber una objeción insuperable a la teoría de que los hemisferios cerebrales sirven para el movimiento... La razón, creo yo, es que se considera que las circunvoluciones (del córtex) no son para los *movimientos* sino para las *ideas*."

El siguiente paso se dio en 1874. En esa fecha se descubrió un conjunto especial de neuronas gigantes que proporcionaban una vía de conexión entre la corteza motora y la médula espinal. El anatomista ruso Vladimir Betz detectó ciertas neuronas extraordinariamente grandes en la corteza motora de monos y de seres humanos. Estas neuronas son conocidas actualmente como las células de Betz.

Se halló que los axones de las células de Betz descendían del cerebro y establecían contacto directo con las neuronas motoras de la médula espinal, en particular con las que controlaban los músculos que servían a los humanos para los delicados movimientos de la manipulación y el habla. Investigaciones posteriores probaron que una parte, en apariencia desproporcionada, de la corteza motora estaba dedicada al control



EXPERIMENTO DE "ACCION", que es una ampliación del experimento de "preparación". Se diseñó para examinar la relación entre respuestas voluntarias y reflejas. La señal de "acción", un desplazamiento provocado de la manija que está en posición neutra, era dada entre uno y cinco segundos después del encendido de la luz de "preparación". Se registró la actividad de las neuronas del córtex motor antes y después de la señal de "acción" durante un tiempo global de un segundo. Tanto si el desplazamiento de la manija provocaba una reacción de empujar (*arriba*) como de tirar (*abajo*), la respuesta inmediata del mono era puramente refleja, como se demuestra en el registro, por el incremento de la actividad neuronal inmediatamente después del estímulo (a los 0,5 segundos). En el intervalo de 40 milisegundos, esta respuesta refleja era sustituida por el "silencio" neuronal voluntario asociado a la señal de "preparación para tirar" (*área blanca en el registro inferior*). Siguiendo tanto a la breve respuesta refleja como a la respuesta voluntaria más amplia (empujar) que se observa en el registro superior, el sujeto devolvía la manecilla a la posición neutra antes del nuevo ensayo; para ello se requiere un tirón, que produce el área silenciosa visible en el registro superior (*extremo derecho*). El empujón similar de vuelta a la posición neutra explica la reanudación de la actividad neural que se ve abajo. Gran parte del movimiento voluntario es involuntario.

de una pequeña fracción de la musculatura total del cuerpo humano, como lo demuestran gráficamente las famosas representaciones del "homúnculo" de la corteza motora efectuadas por Wilder Penfield y sus colegas en el Instituto Neurológico de Montreal. Hoy se ha comprobado la existencia de conexiones directas entre neuronas de la corteza motora y neuronas motoras de la médula espinal en la región torácica, zona donde muchas neuronas motoras dirigen los músculos respiratorios intercostales.

A primera vista llama la atención que neuronas motoras corticales, principalmente dedicadas al control de movimientos finos, puedan terminar en neuronas motoras que controlan una acción tan automática y primitiva como la respiración. Sin embargo, y según señala el fisiólogo británico Charles Phillips, estas conexiones cerebro-médula espinal probablemente no estén relacionadas con la respiración sino con la utilización de los músculos respiratorios en actividades tan especializadas como el habla y el canto. Por consiguiente, la proyección de la corteza motora proporciona nuevos controles sobre músculos condicionados a viejos patrones reflejos. Como reconoció hace un siglo Hughlings Jackson, la pérdida de conexiones córtico-espinales no provoca en sí la parálisis de los músculos. Más bien impide el uso de los músculos para ciertos movimientos. Específicamente, la destrucción de la proyección cortico-espinal hacia las neuronas motoras torácicas no afecta a la utilización de los músculos respiratorios en la respiración, aun cuando se haya inutilizado a éstos para el habla.

Durante la pasada década se avanzó mucho en el conocimiento del control que ejerce la corteza motora sobre los movimientos voluntarios. La nueva información es, en gran parte, producto de ingeniosas técnicas que permiten la implantación de microelectrodos en el cerebro de un sujeto animal, casi siempre un mono, que es capaz de ejecutar movimientos especializados. Empleando estas técnicas, Christoph Fromm, de la Universidad de Düsseldorf, ha trabajado conmigo en el National Institute of Mental Health examinando las características de la corteza motora que soportan el fundamental papel que desempeña esta zona del córtex cerebral en el control preciso de los movimientos de la mano. Es el mismo tipo de control fino que el que permite a un cirujano que mira a través de la lupa de disección manejar, con firmeza y seguridad, un instrumento quirúrgico con la precisión de una pequeña fracción de milímetro.

A Fromm y a mí nos pareció que si la salida de información de la corteza motora controlaba los mínimos movimientos finos, las neuronas del córtex motor deberían resultar fuertemente moduladas incluso por las menores fluctuaciones de la actividad muscular. Aun más, el control manual fino depende en gran parte de la realimentación sensorial de la mano; así fue como nos adherimos a la idea de que la actividad de la corteza motora durante los movimientos manuales controlados con precisión debería estar bajo un control continuo de circuito corto de realimentación (o feedback) negativo.

Para comprobar si nuestras conjeturas eran o no correctas, entrenamos a los monos de experimentación a que movieran con precisión una manecilla. La rotación de la manecilla controlaba un efecto visual; se gratificaba a los monos cuando ejecutaban la manipulación de un modo preciso. Durante cada prueba registramos los impulsos de las células de Betz de la corteza motora de los sujetos. Observamos que el pequeño movimiento de la manecilla era acompañado por una sorprendente intensificación de la actividad de las células de Betz. Por ejemplo, la fracción de neuronas de la corteza motora que se disparaban durante el control de estos movimientos finos era mucho mayor que la fracción de neuronas motoras espinales involucradas en el movimiento.

Observamos un segundo aspecto subyacente al papel de la corteza motora en el control de movimientos precisos. Se trata de un sistema de realimentación negativo que regula automáticamente la salida del córtex motor. El sistema afecta preferentemente a las neuronas de la corteza motora que controlan los movimientos pequeños más finos. Las vías anatómicas que devuelven la realimentación negativa hasta la corteza motora no se han trazado todavía de una forma pormenorizada. Pero una fuente de señales es el área sensorial del córtex cerebral, que se encuentra inmediatamente por detrás de la corteza motora y en contacto con ella a través de numerosas uniones. Las áreas del córtex sensorial que reciben entradas de información procedente de la mano del sujeto evidentemente transmiten señales a la corteza motora, completando un circuito de este sistema de realimentación, aunque quizá no constituyen el único circuito.

Los controles de la corteza motora que hemos considerado hasta aquí son de una importancia fundamental por lo que respecta a la generación y estabilización de los movimientos humanos más finos. ¿Qué ocurre cuando un sujeto quiere efectuar un movimiento que va en contra de una reacción refleja normal? Para investigar esta cuestión Jun Tanji, de la Universidad de Hokkaido, y el autor estudiaron la actividad de las neuronas de la corteza motora de monos que habían sido entrenados a reaccionar contra el movimiento involuntario de sus brazos. El entrenamiento daba lugar muchas veces a una respuesta muscular exactamente opuesta a la respuesta refleja normal. Utilicemos una analogía humana e imaginemos a un hombre que se mantiene de pie. Se le dijo que si un experimentador le empujaba, debía inclinarse hacia adelante sin mover los pies. Primero el sujeto se dispondrá mentalmente a moverse hacia adelante y esperará el empujón del experimentador. Si el impulso viene de atrás, la respuesta refleja del sujeto para mantener su equilibrio le hará inclinarse hacia atrás. Para que el sujeto genere un movimiento programado centralmente hacia adelante, como se le ha pedido, debe salirse del modo de respuesta de circuito corto que mantiene el equilibrio y adaptar un modo de respuesta de circuito largo que dará lugar a su caída hacia adelante (en este caso a una red o a los brazos de otra persona).

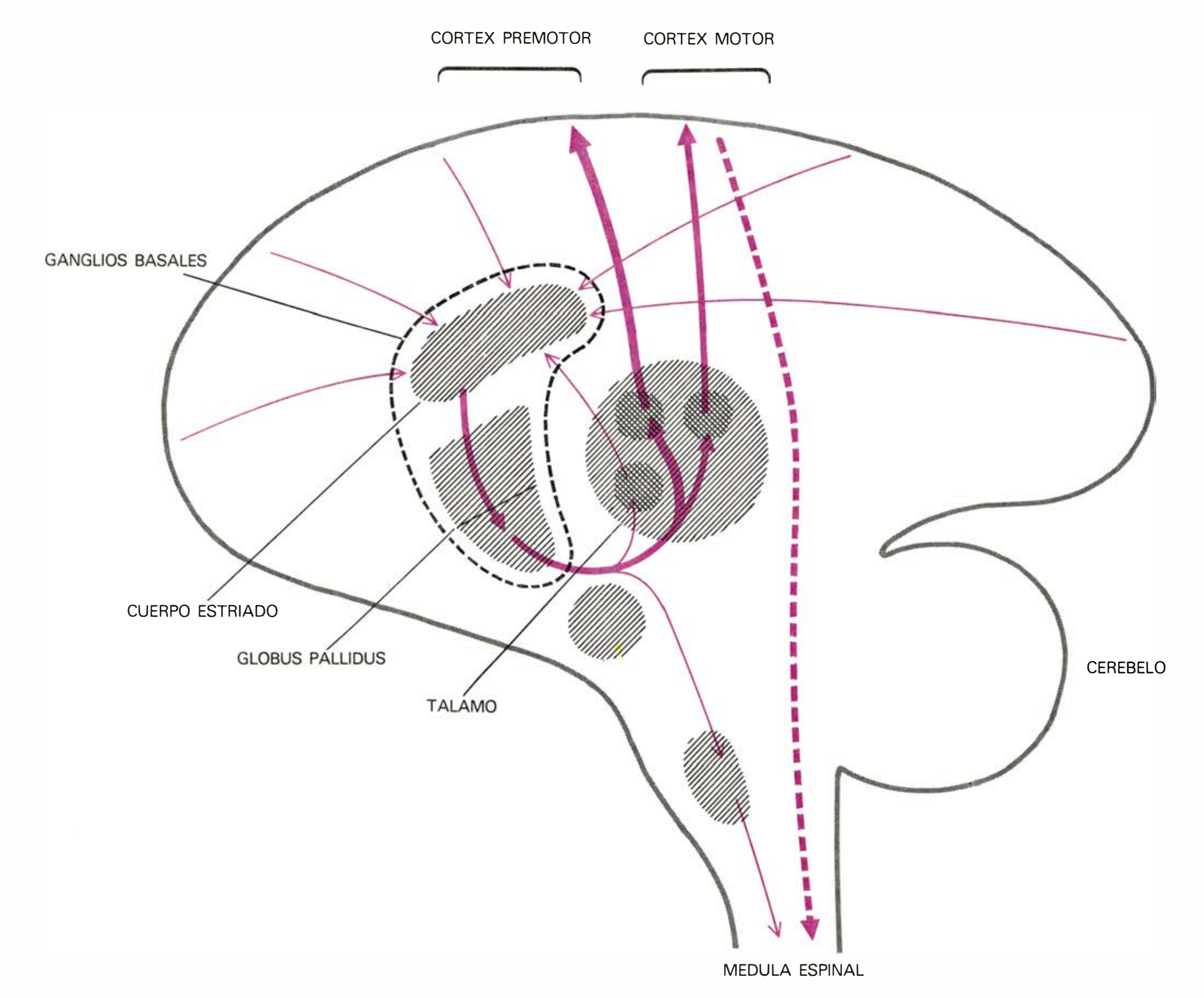
Tanji y yo entrenamos a monos para responder a una secuencia similar de acontecimientos. Los sujetos empezaban por situar con precisión una manecilla y mantenerla inmóvil durante unos segundos. Durante este breve período, la salida de información de la corteza motora del sujeto hacia los músculos del brazo venía regulada por una realimentación negativa de circuito corto. Se encendía entonces una bombilla de color; el color de la misma indicaba al mono cómo reaccionar ante un inminente desplazamiento de la manecilla provocado externamente. Si la luz era roja, el sujeto debía atraer la manija hacia sí; si verde, debía mover la manecilla hacia adelante. Los monos eran gratificados por las respuestas correctas en el desplazamiento de la manija una vez recibidas las dos señales. Tardaban unos 200 milisegundos en estar "preparados" para responder a las señales.

Registramos los disparos de las neuronas de la corteza motora. Hallamos que, una vez listos, los monos necesitaban sólo 40 milisegundos en responder correctamente. En el breve intervalo que seguía al movimiento, el control de la

corteza motora se desviaba bruscamente del modo de realimentación de circuito corto (que proporciona de manera refleja la estabilidad postural) al modo de circuito largo necesario para generar el movimiento preprogramado.

El área sensorial de la corteza cerebral cumple pues una misión en el envío de señales que controlan la salida de información de la corteza motora en el modo de circuito corto. Sin embargo, el área sensorial no proporciona las señales que subyacen en los movimientos preprogramados de circuito largo que tienen lugar a pesar de (más que debido a) las consecuencias reflejas de la entrada de información sensorial. Las señales relacionadas con los movimientos preprogramados alcanzan el córtex motor desde estructuras subcorticales, específicamente desde el cerebelo a través del tálamo. Peter L. Strick llevó a cabo experimentos en el National Institute of Mental Health que demostraron que la vía que va del cerebelo al tálamo y de éste al córtex está involucrada en el control de circuito largo programado centralmente. Siguiendo en gran parte el mismo diseño experimental que Tanji y yo, Strick registró la actividad de distintas neuronas en ciertas estructuras cerebelares.

Strick entrenó a sus monos para que movieran los brazos de acuerdo con una señal, siendo la señal el desplazamiento del brazo del sujeto mediante un movimiento dispuesto exteriormente de la manija que sostenían. Al preprogramar adicionalmente a los monos a mover la manecilla en una dirección concreta, mediante el sistema de luces rojas y verdes, Strick encontró que la preprogramación tenía profundos efectos sobre las respuestas de ciertas neuronas del cerebelo denominadas neuronas dentadas: las neuronas se disparaban a los 30 milisegundos después de que se hubiera dado la señal de movimiento del brazo. Por tanto, la señal de las neuronas dentadas tardaba un tiempo de 10 milisegundos en atravesar el tálamo e iniciar la actividad de la corteza motora programada centralmente (que se manifiesta



VIAS DE COMUNICACION entre distintas áreas del córtex cerebral y ciertas estructuras subcorticales del cerebro de un mono, esquematizadas. Las flechas delgadas indican las entradas de información a los ganglios basales (*estructuras situadas dentro de la línea negra a trazos en forma de habichuela*) que conducen distintos tipos de información desde el córtex cerebral. Uno de los componentes, el cuerpo estriado, es un eslabón fundamental entre áreas de asociación del córtex y del área motora. La salida de información desde el cuerpo estriado pasa por el globus pallidus [que consta de dos partes] (*flechas gruesas*); este componente proporciona a su vez información a otra estructura subcortical, el tálamo, en particular a dos de sus núcleos: el ventralis lateralis y el ventralis anterior (*flechas gruesa y menos gruesa*). La salida de información desde el tálamo va preferentemente a las áreas premotoras del córtex (*flecha gruesa*); otras salidas (*flecha menos gruesa*) van a la corteza motora para informar a las neuronas motoras de la médula espinal (*flecha en color, a trazos*). Las entradas subcorticales desempeñan un papel muy importante en la programación motora central.

tras un intervalo de 40 milisegundos después de la señal).

Los hallazgos de Strick son coherentes con los de W. Thomas Thatch, Jr., de la Universidad de Washington. Durante su estancia en el National Institute of Mental Health, Thatch logró demostrar por vez primera que las neuronas del cerebelo se disparaban bastante antes que la acción muscular de un sujeto entrenado para responder a una señal óptica. El papel de las señales procedentes del cerebelo en la generación de actividad en la corteza motora ha sido también demostrado experimentalmente por Vernon B. Brooks y sus colegas de la Universidad de Western Ontario. Redujeron artificialmente la temperatura del cerebelo de monos, y dejaron luego que la temperatura fuera retornando a la normalidad. La actividad de las neuronas de la corteza motora se medía antes, durante y después del enfriamiento del cerebelo. Brooks y sus colegas hallaron que, al enfriar el cerebelo, se retardaba el disparo de las neuronas del córtex motor (y los movimientos preprogramados relacionados) en respuesta a las señales.

Además de transmitir salidas de información desde el cerebro hasta la corteza motora, el tálamo suministra señales procedentes de otra estructura subcortical. Se trata del gran conjunto de grupos celulares denominados colectivamente ganglios basales. Durante su estancia en el National Institute of Mental Health, Mahlon R. de Long, de la Universidad Johns Hopkins, demostró que las células de los ganglios basales se disparaban con bastante antelación a los movimientos volitivos de los sujetos en respuesta a las señales. El hallazgo es coherente con pruebas, recabadas a partir de trastornos neurológicos humanos, de que los ganglios basales son de la máxima importancia en los primeros estadios de la iniciación del movimiento: los estadios en que, por procesos aún no comprendidos, un pensamiento abstracto se traduce en una acción motora concreta.

Los reflejos y los movimientos voluntarios no están en oposición. Esto fue ya reconocido por Hughlings Jackson hace un siglo cuando escribió que los movimientos voluntarios se hallaban sujetos a las leyes de la acción refleja. De todas formas, si los movimientos voluntarios no pueden ser definidos por exclusión, es decir, como algo que no implica un reflejo, ¿cómo pueden definirse? La explicación más sucinta que conozco es la del neurofisiólogo sueco Ragnar Granit en su reciente libro *The Purposive Brain* (El cerebro intencional): "Lo voluntario del movimiento voluntario es su propósito". Desde este punto de vista, las características volitivas de un acto motor debieran considerarse en términos de la finalidad de la acción. De momento, los fenómenos que subyacen al logro de la intención deben considerarse constituidos por una amplia variedad de procesos reflejos.

Recientemente discutí este punto con un cibernetista ruso, Victor Gurfinkel. También él define el movimiento voluntario en relación con su finalidad. Al describir los distintos tipos de procesos que subyacen al movimiento voluntario me habló de algunos estudios cinestésicos dirigidos a determinar las características del control motor de los "mejores disparos de pistola del Ejército Rojo". Gurfinkel apreció que una característica esencial de un tirador es su habilidad en estabilizar el arma. Los estudios de las características electromiográficas y cinemáticas de los tiradores del ejército mostraron que, aun cuando se movieran varias partes de su cuerpo, la pistola permanecía virtualmente inmóvil. Mecanismos reflejos de todo tipo estabilizaban la posición de la mano del tirador en el espacio: el sistema vestíbulo-ocular, el sistema vestíbulo-espinal, etcétera. El ejemplo de los tiradores de Garfunkel recuerda la opinión de William James sobre la esencia del movimiento voluntario. Hace casi un siglo escribió: "El tirador acaba pensando sólo en la posición exacta del objetivo, el cantante sólo en el sonido perfecto, el equilibrista sólo en el punto de la pértiga cuyas oscilaciones debe contrarrestar".

Se observa aquí una notable concordancia entre estudiosos de muy distintos orígenes, disciplinas y tiempos. Granit comparte las opiniones de James y Gurfinkel. Granit y Gurfinkel aceptan la teoría sherringtoniana de que los movimientos voluntarios se componen a partir de procesos reflejos. También era este el punto de vista del neurólogo británico Kinnier Wilson. En 1928 apuntó que "una gran parte del movimiento voluntario es a la vez involuntario y externo a la consciencia".

¿Cuáles son, pues, las características que diferencian los movimientos dirigidos por un objetivo de aquellos otros que carecen de una finalidad? Desde luego hay muchos tipos de movimientos involuntarios, por ejemplo, los asociados a ciertos trastornos neurológicos. Esto se ha apreciado en varios tipos de enfermedades de los ganglios basales. Es típico un marcado deterioro de los movimientos voluntarios: los movimientos no se producen cuando son requeridos o se presentan cuando menos se quieren. Como señaló Wilson, en los pacientes aquejados de corea de Huntington se producen movimientos indeseados que se asemejan a movimientos "ejecutados por orden de la voluntad. Todo nuevo movimiento parece estar dirigido hacia un fin, que nunca es alcanzado". Los fenómenos musculares asociados a movimientos no deseados se parecen a los fenómenos asociados a movimientos volitivos en sujetos sanos. Pero los movimientos de la corea no tienen finalidad.

A grandes rasgos queda claro que las leyes de la acción refleja, que durante mucho tiempo se creyó que operaban a nivel de las neuronas motoras de la médula espinal, operan también a nivel de la corteza motora durante los movimentos voluntarios. Las neuronas de la corteza motora están afectadas a su vez por entradas de información transcorticales. Por tanto, el córtex motor de los mamíferos, que filogenéticamente es una nueva parte del cerebro, está sujeto a las mismas leyes de la acción refleja que caracterizan a los componentes más antiguos del cerebro. Además, el córtex motor puede ser dirigido por otro importante conjunto de entradas de información. Tales entradas subyacen a los programas motores generados internamente, que son un producto de la actividad de los ganglios basales y del cerebelo y que alcanzan la corteza motora a través del tálamo.

De aquí que de los dos tipos fundamentales de entradas de información que afectan a la corteza motora del cerebro y generan la corriente de impulsos transmitida a lo largo de la médula espinal, el tipo que opera automáticamente –el circuito transcortical– parece ser el más fácil de comprender: funciona de acuerdo con los principios sherringtonianos de la acción refleja. El segundo tipo de entradas, que se originan en los ganglios basales y el cerebelo pasando a la corteza motora a través del tálamo, presentan un cuadro más complicado. Para conocer la estructura y función del movimiento voluntario hay que comprender los tipos de información procesados por estas estructuras subcorticales y descubrir cómo las salidas de información procedentes del cerebelo y los ganglios basales interaccionan en el tálamo. Estos son los principales problemas planteados hoy a los investigadores en el campo de los mecanismos cerebrales del movimiento.

Especializaciones del cerebro humano

Ciertas facultades superiores, tales como la del lenguaje, dependen de regiones especializadas del cerebro humano. Los dos hemisferios cerebrales están especializados en diferentes tipos de actividad mental

Norman Geschwind

Los sistemas nerviosos de todos los animales tienen en común cierto número de funciones básicas, de las que las más notorias son el control del movimiento y el análisis de la sensación. Lo que distingue al cerebro humano es la variedad de actividades más especializadas que es capaz de aprender. El ejemplo que destaca sobre todos es el del lenguaje: nadie nace hablando ninguno, pero virtualmente todo el mundo aprende a hablar y a entender la palabra hablada, y a gentes de todas las culturas se las puede enseñar a leer y a escribir. La música es también universal en el hombre: personas sin instrucción son capaces de reconocer y reproducir docenas de melodías. Asimismo, casi todo el mundo puede dibujar figuras sencillas, y no es rara la habilidad para sacar parecidos exactos.

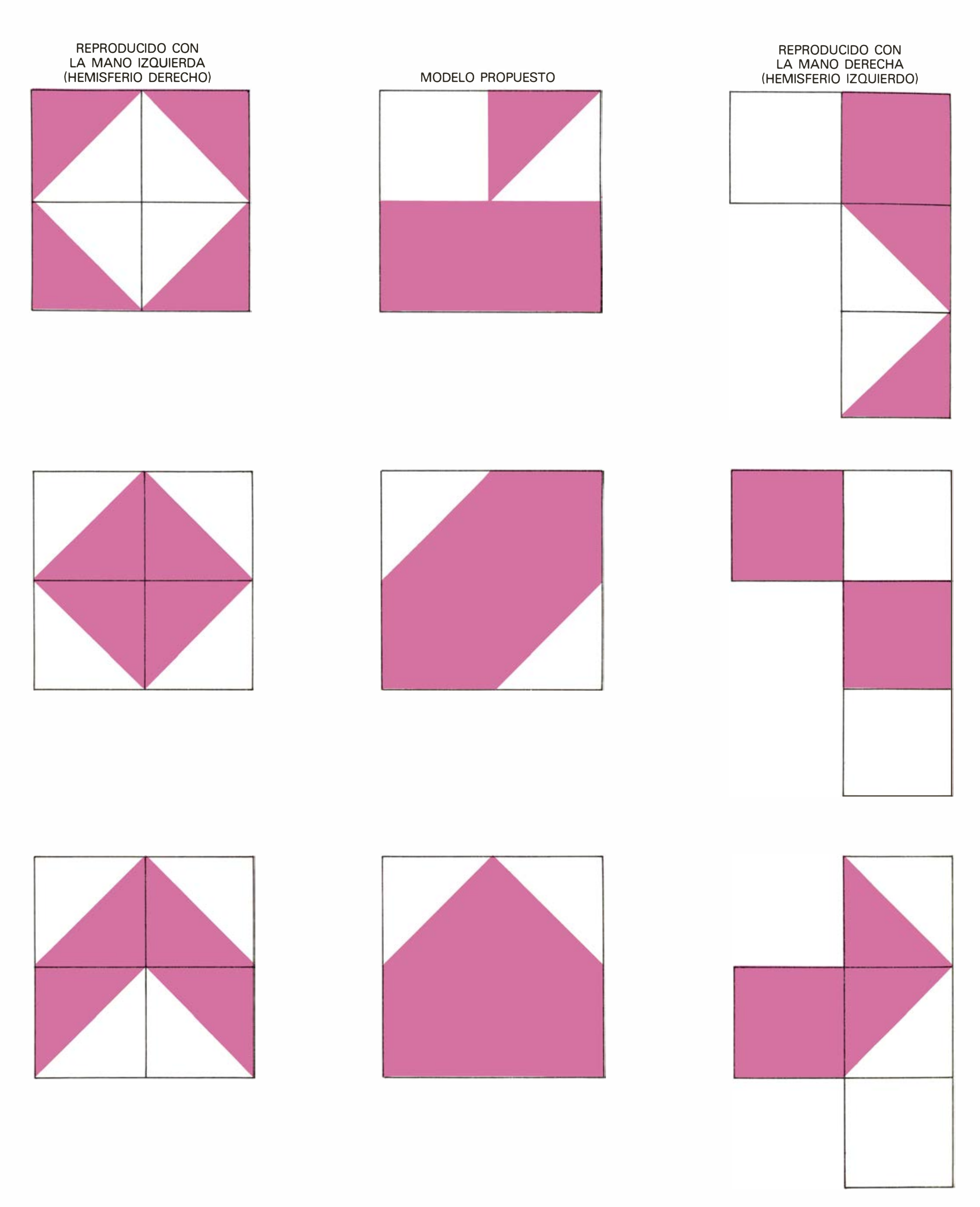
Algunas, al menos, de estas funciones superiores del cerebro humano son gobernadas por retículos neuronales especializados. Se sabe desde hace más de 100 años, por ejemplo, que por lo menos dos regiones definidas del córtex cerebral son esenciales para la aptitud lingüística; parecen estar explícitamente organizadas para el procesamiento de la información verbal. Ciertas estructuras de la superficie interna de la parte inferior del lóbulo temporal, incluido el hipocampo, son indudablemente necesarias para una prolongada retención de los recuerdos. En algunos casos, la especialización funcional de un sistema de neuronas parece estar definida con toda precisión: así, a ambos lados de la corteza cerebral humana hay un área a la que concierne principalmente el reconocimiento de rostros. Es probable que otras actividades mentales estén también asociadas a determinados retículos de neuronas. Las capacidades musicales y artísticas, por ejemplo, parecen depender de sistemas cerebrales especializados, aunque la disposición de sus circuitos aún no ha sido estudiada.

Otra característica distintiva del cerebro humano es la manera de repartirse las funciones entre los dos hemisferios cerebrales. Que el cerebro humano no es muy simétrico en su funcionar da pie, al menos para conjeturarlo, una observación de la experiencia diaria: la mayoría de la gente tiene preferencia por la mano derecha, que es controlada por el lado izquierdo del cerebro. Las capacidades lingüísticas residen también preponderantemente en el lado izquierdo. Por estas razones se decía antes que el hemisferio cerebral izquierdo era el dominante, y al lado derecho del cerebro se lo consideraba subordinado. En años recientes ha sido revisada tal concepción y se ha hecho indiscutible que cada hemisferio tiene sus propios talentos especializados. Entre aquellos para los que es dominante el córtex del lado derecho, hemos de incluir ciertas predisposiciones y aptitudes para la música y para el reconocimiento de complejos patrones visuales. Al hemisferio derecho concierne de modo particular la expresión y el reconocimiento de la emoción. Hace pocos años que a estas asimetrías funcionales se las asocia decididamente con las anatómicas, y hoy se investiga ya su extensión a especies animales distintas del hombre.

En el hombre, como en otros mamíferos, hay amplias áreas del córtex cerebral dedicadas a funciones sensoriales y motoras relativamente simples. Un arco que se extiende aproximadamente de oreja a oreja, cruzando el cerebro por la parte superior, es el córtex motor primario, que ejerce el control voluntario sobre los músculos. Paralela a este arco, y justo detrás de él, está el área somaticosensorial (somatestésica) primaria, donde se reciben señales procedentes de la piel, de los huesos, de las articulaciones y de los músculos. Casi cada región del cuerpo está representada por una región correspondiente en la corteza motora primaria y en la corteza somatestésica. En la parte posterior del cerebro, y concretamente en la superficie interna del lóbulo occipital, está la corteza visual primaria. Las áreas auditivas primarias se hallan en los lóbulos temporales; la olfacción tiene su centro en una región situada en la cara inferior del lóbulo frontal.

Se dice que las áreas primarias motora y sensorial están especializadas por cuanto que cada una de ellas se dedica a una función específica, pero las funciones mismas son de general utilidad, y las áreas han de realizar además otras muchas y muy diversas actividades. Por otro lado, áreas homólogas se encuentran en todas las especies que tienen desarrollada la corteza cerebral. Lo que principalmente me interesa en este artículo son ciertas regiones de la corteza que rigen un sector más bien reducido del comportamiento. Algunas de estas áreas sumamente especializadas puede que sean comunes a muchas especies, pero otras parecen ser únicamente humanas.

Una serie de experimentos sobre el aprendizaje en los monos ilustra hasta qué punto puede ser sutil la distinción entre las funciones de dos retículos de neuronas. A un mono se le puede enseñar a elegir coherentemente uno de entre dos objetos o dibujos. La tarea se



HABILIDADES DE LOS DOS HEMISFERIOS del córtex cerebral humano, comprobadas en un sujeto cuyos hemisferios habían sido aislados quirúrgicamente el uno del otro. El procedimiento quirúrgico consistió en cortar los dos principales haces de fibras nerviosas que conectan los hemisferios: el cuerpo calloso y la comisura anterior. En la prueba se le iba presentando al sujeto cada uno de los modelos de la columna central, y se le pidió que lo reprodujera juntando unos bloques coloreados. La reunión de los bloques fue realizada o sólo con la mano derecha (que se comunica principalmente con el hemisferio izquierdo) o sólo con la izquierda (que es controlada primordialmente por el hemisferio derecho). Los errores fueron igualmente frecuentes con una u otra mano, pero los tipos de error peculiares de cada una fueron completamente diferentes. Los resultados sugieren que cada lado del cerebro proporciona distinta serie de recursos para llevar a cabo tal tarea, descubrimiento que concuerda del todo con la demostración de que los hemisferios están especializados para realizar funciones diferentes. Pero lo que queda igualmente claro es que ninguno de los hemisferios es capaz de analizar él solo tales modelos; han de cooperar los dos hemisferios. La prueba fue dirigida por Edith Kaplan, de Boston.

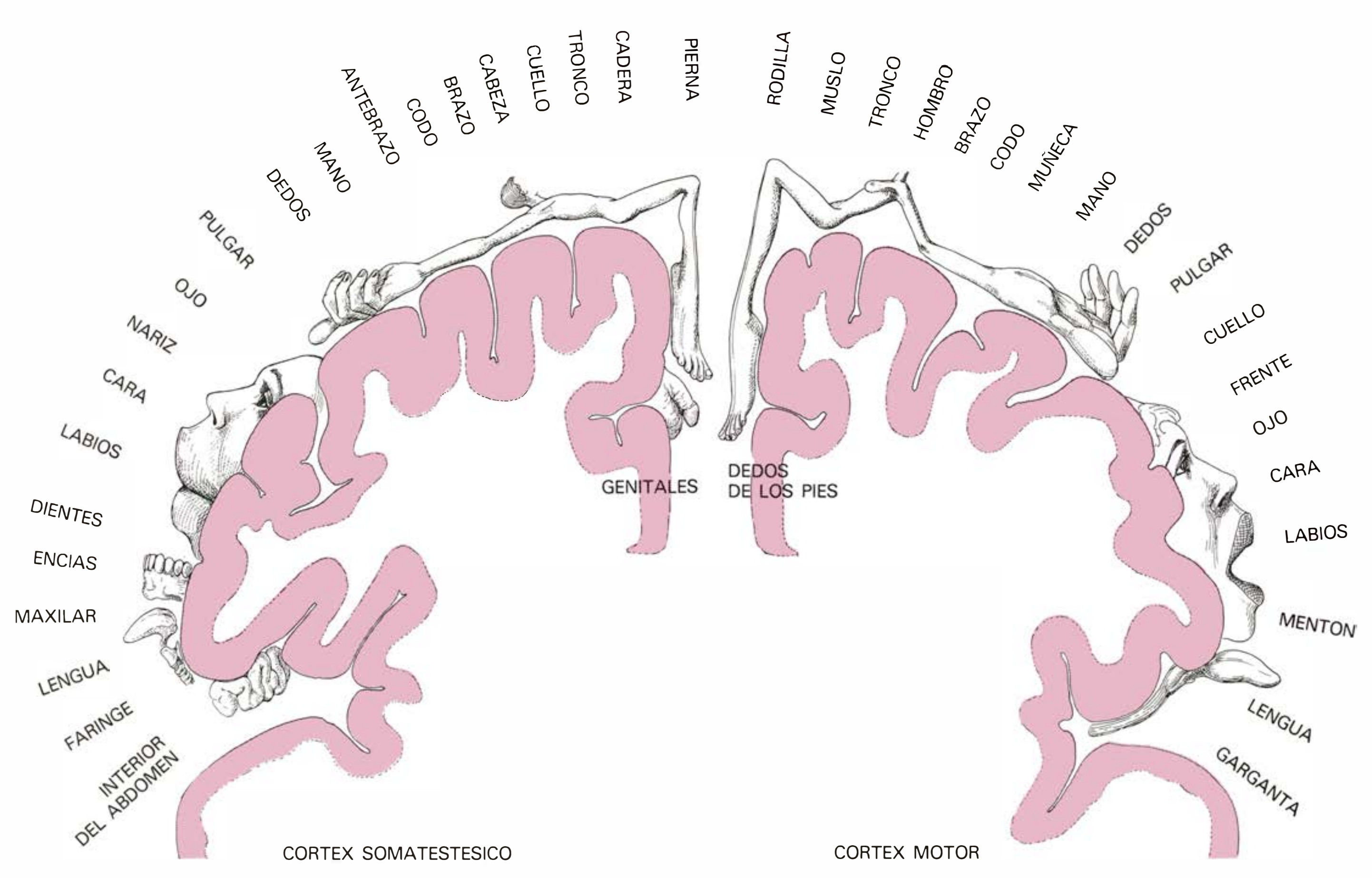
hace algo más difícil si se retiran los objetos después de habérselos presentado y sólo se permite que el mono señale su elección al cabo de un rato de haber estado ocultos los objetos tras una pantalla. Se ha visto que la ejecución de esta prueba se torna ostensiblemente difícil si al animal se le destruye una pequeña región del lóbulo frontal, a ambos lados del cerebro. La dificultad del experimento puede aumentarse también haciéndolo con objetos o dibujos más complejos, pero permitiendo que el mono escoja con ellos a la vista. El daño de cualquier otra área de la corteza reduce la habilidad para realizar esta tarea, pero no comporta ningún efecto en el test de dilación.

Estos experimentos ilustran también uno de los principales medios de adquirir información sobre las funciones del cerebro. Cuando por enfermedad o por accidente se daña un punto determinado del mismo, síguese a veces una bien definida deficiencia en el comportamiento. En muchos casos, cabe concluir que algunos aspectos del comportamiento afectado dependen, normalmente, de la parte del cerebro que ha sido destruida. En el hombre la causa más común de deterioro del cerebro es la trombosis cerebral o ataque de apoplejía: la oclusión de alguna arteria en el cerebro, a resultas de la cual mueren los tejidos que debía alimentar la arteria bloqueada. Por los años 1920 el estudio de pacientes que habían sobrevivido a tales ataques permitió identificar varias regiones funcionales del cerebro, incluidas las áreas del lenguaje.

El estudio de los efectos que produce el deterioro del cerebro sigue siendo un método importante en la investigación del funcionamiento cerebral, pero desde entonces se han desarrollado ya otras técnicas. Una de las más interesantes fue puesta a muy alto nivel de eficacia por el neurocirujano alemán Otfrid Foerster y por Wilder Penfield, del Instituto Neurológico de Montreal. Estudiaron las respuestas que suscitaba la estimulación eléctrica de varios puntos del cerebro en pacientes que estaban conscientes durante la intervención quirúrgica. De este modo se logró cartografiar las regiones responsables de varias funciones. Esta técnica, además de importante para el estudio del cerebro, es clínicamente beneficiosa, pues ayuda al cirujano a evitar aquellas áreas en las que el daño podría ser irreversible.

Los procedimientos quirúrgicos que se han puesto en práctica para el control de la epilepsia han aportado también mucha información. Un método de tratar los ataques epilépticos persistentes (adoptado sólo cuando han fallado otras terapias) es extirpar la región del córtex de la que provienen los ataques. Las deficiencias funcionales que a veces resultan de este procedimiento han sido estudiadas detalladamente por Brenda Milner, del Instituto Neurológico de Montreal.

Las especializaciones de los hemisferios se pueden estudiar en sujetos que han sufrido algún daño en las comisuras que conectan entre sí los dos lados del cerebro, la más importante de las cuales es el cuerpo calloso. En los primeros casos de éstos, estudiados a finales del siglo XIX por Jules Déjerine en Francia y por Hugo Liepmann en Alemania, el

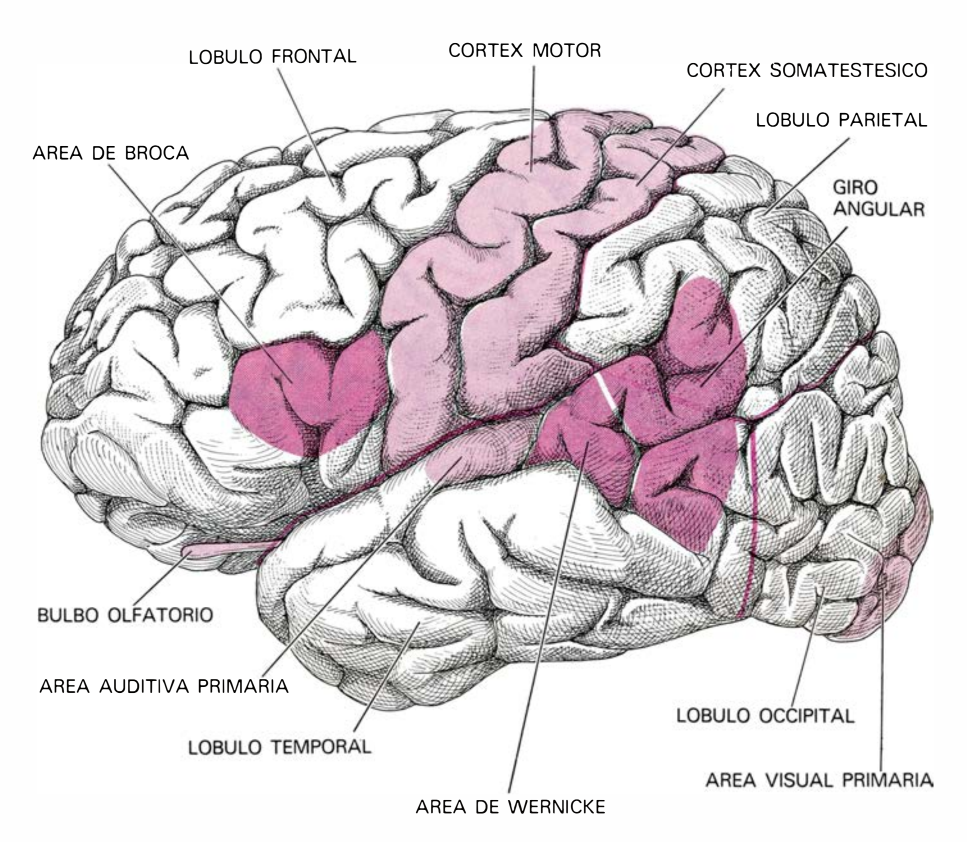


LAS REGIONES SOMATESTESICA Y MOTRIZ de la corteza cerebral. Están especializadas en el sentido de que a cada lugar de las mismas puede asociársele con alguna parte del cuerpo. En otras palabras, casi todo el cuerpo puede ser representado entre los pliegues del córtex, resultando así dos homúnculos contrahechos. Las contrahechuras se producen porque el área del córtex dedicada a una parte del cuerpo no es proporcional al tamaño real de esa parte sino a la precisión con que ha de ser controlada. En el hombre las regiones motrices y somatestésicas dedicadas al rostro y a las manos son mucho mayores que las demás. Este dibujo muestra sólo la mitad de cada región cortical: el área somatestésica izquierda (que recibe las sensaciones originadas en el lado derecho del cuerpo) y el córtex motor derecho (que controla los movimientos de la mitad izquierda del cuerpo).

daño había sido causado por congestiones. Más recientemente, para aliviar la epilepsia, se ha recurrido a aislar los hemisferios seccionando quirúrgicamente las comisuras. Los estudios que sobre estos pacientes de "cerebro dividido" han llevado a cabo Roger W. Sperry, del Instituto de Tecnología de California, y Michael S. Gazzaniga, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cornell, han servido para que se conozcan cada vez con mayor detalle las funciones que desempeña cada hemisferio por separado. Doreen Kimura, que trabaja actualmente en la Universidad de Ontario Occidental, dio los primeros pasos en el desarrollo de una técnica llamada "escucha dicótica", que suministra datos sobre la especialización de los hemisferios en el cerebro humano intacto.

Las regiones especializadas del cerebro que se han investigado con mayor profundidad son las que guardan relación con el lenguaje. Por los años 1860 el investigador francés Paul Broca hizo notar que la lesión de una determinada zona de la corteza originaba concordantemente una afasia o desorden del habla. Esa zona está a un lado del lóbulo frontal, y hoy se la denomina área anterior del lenguaje o, sencillamente, área de Broca. Este hizo aún un segundo descubrimiento importante: señaló que mientras la lesión de ese área del lado izquierdo del cerebro originaba la afasia, una lesión similar en la zona correspondiente del lado derecho dejaba intacta la facultad de hablar. Este hallazgo se ha venido confirmando con múltiples pruebas: más del 95 por ciento de las afasias causadas por lesiones del cerebro resultan del deterioro del hemisferio izquierdo.

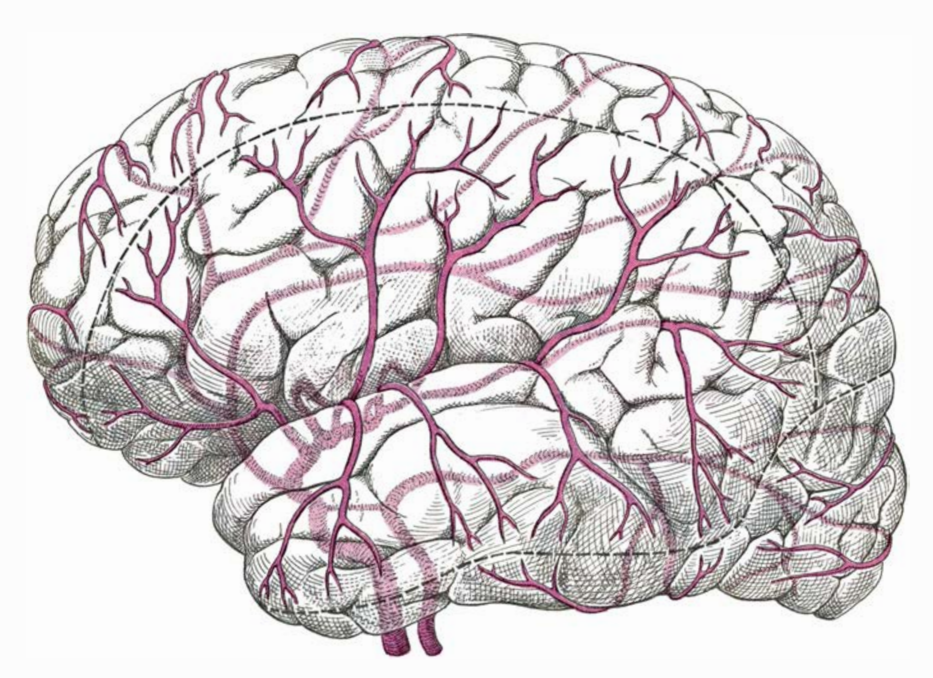
El área de Broca es adyacente al área frontal del córtex motor, que controla los músculos de la cara, la lengua, la mandíbula y la garganta. Cuando se lesiona el área de Broca, se produce también casi siempre algún grave daño en la zona anterior del hemisferio izquierdo, por lo que podría pensarse que la disrupción del habla fuera causada por la parálisis parcial de los músculos requeridos para la articulación. Pero se demuestra fácilmente que la explicación ha de ser otra. Primero, porque la lesión del área correspondiente del lado derecho del cerebro no produce afasia, aunque resulte una similar debilitamiento de los músculos faciales. Además, es sabido que, en la afasia de Broca, los músculos que funcionan mal en el habla operan normalmente en otros cometidos. La prueba es sencillísima: el sujeto que padece afasia de Broca sólo puede hablar con mucha dificultad, pero en cambio puede cantar fácilmente y a menudo hasta con elegancia. El habla de quien padece afasia de Broca tiene también algunas características, tales como errores gramaticales, que no se pueden explicar atribuyéndolas a un debilitamiento muscular.



MAPA DEL CORTEX HUMANO que muestra unas regiones cuyas especializaciones funcionales han sido identificadas. Gran parte del córtex realiza funciones relativamente elementales: generación del movimiento y análisis primario de las sensaciones. Estas zonas, que incluyen las regiones motriz y somatestésica y las áreas primarias visual, auditiva y olfativa, se dan en todas las especies que tienen un córtex bien desarrollado y son puestas a contribución en el curso de muchas actividades. Otras diversas regiones (*color más intenso*) están más estrictamente especializadas. El área de Broca y el área de Wernicke intervienen en la producción y la comprensión del lenguaje. El giro angular parece ser que sirve de intermediario entre las formas de la información visuales y las auditivas. Estas especializaciones funcionales han sido detectadas solamente en el lado izquierdo del cerebro; las correspondientes áreas del hemisferio derecho no poseen la misma competencia lingüística. El hemisferio derecho –no mostrado aquí– tiene sus propias habilidades especiales, entre ellas la de analizar ciertos aspectos de la música y de complejos modelos visuales. Las regiones anatómicas asociadas a estas facultades no están, empero, tan bien definidas como las áreas del lenguaje. Aun en el hemisferio izquierdo, la asignación de funciones a determinados puntos del córtex es sólo aproximada; algunas áreas corticales tienen otras funciones además de las aquí indicadas, y hay funciones que tal vez se efectúen en más de un sitio.

Otro tipo de afasia fue la identificada en 1874 por el investigador alemán Carl Wernicke. Depende ésta de la lesión de otra zona del córtex, también en el hemisferio izquierdo, pero ahora en el lóbulo temporal (no en el frontal). Esta región, llamada hoy área de Wernicke, se halla situada entre el córtex auditivo primario y una estructura denominada giro angular, que probablemente sirve de intermediaria entre los centros visual y auditivo del cerebro. Lo que ya ha sido averiguado es que el área de Wernicke y la de Broca están conectadas entre sí por un haz de fibras nerviosas, el fascículo arqueado.

Una lesión en el área de Broca o en la de Wernicke se traduce en una disrupción del habla, pero según sea una u otra el área afectada será totalmente diferente la naturaleza del desorden. En la afasia de Broca, el habla es trabajosa y lenta y la articulación débil e incorrecta. Frecuentemente, las respuestas a las preguntas tienen sentido; mas, por lo general, no pueden ser expresadas en forma de frases completas y gramaticalmente bien construidas. Al paciente le resultan difíciles sobre todo la conjugación de los verbos, el debido empleo de los pronombres y las conjunciones y las construcciones gramaticales complejas. De resultas de todo ello, su habla tiene un estilo telegráfico. Por ejemplo, preguntado un paciente acerca de una cita con el dentista, respondió dubitativa e indistintamente: "Sí... lunes... papá y Dick... miércoles a las nueve... a las 10 en punto...



SISTEMA VASCULAR DEL CEREBRO: ha desempeñado un papel importante en la localización y representación de regiones funcionales en el córtex cerebral. Frecuentemente las funciones normales de un área pueden inferirse a partir de las perturbaciones y trastornos del comportamiento que resultan de una alteración o lesión de esa área. La causa más común de tal alteración es la oclusión de una de las arterias que irrigan el córtex, oclusión que lleva a la muerte del tejido que esa arteria alimentaba. Las áreas de Broca y Wernicke pudieron ser identificadas de este modo hace unos 100 años, al verse, en la autopsia de sujetos que habían padecido típicas afasias o defectos del habla, que esas áreas del hemisferio izquierdo presentaban alteraciones. La naturaleza del trastorno varía según el área afectada.

doctores... y... dientes". Faltas del mismo tipo se cometen también al escribir.

En la afasia de Wernicke el habla es fonética e incluso gramaticalmente normal, pero semánticamente desconcertante. Las palabras son a menudo seriadas con notable facilidad y con las debidas inflexiones, de modo que su emisión tiene la estructura reconocible de una frase. Sin embargo, las palabras elegidas son con frecuencia inapropiadas y a veces se interfieren sílabas o palabras sin sentido. Aun cuando cada palabra por separado sea correcta, el conjunto de la enunciación puede darles un sentido de lo más vago y extraño. Un paciente al que se le rogó que describiera un cuadro que representaba a dos mozalbetes hurtando bizcochos a espaldas de una mujer, escribió esto: "La madre está fuera aquí trabajando su trabajo para ir mejor, pero cuando ella está mirando los dos chicos mirando a la otra parte. Ella está trabajando otra vez".

Partiendo del análisis de estos defectos formuló Wernicke un modelo de la producción del lenguaje en el cerebro. Durante los últimos 100 años se ha hecho un gran acopio de nueva información, pero los principios generales elaborados por Wernicke todavía parecen válidos. En dicho modelo, la estructura subyacente de una enunciación se origina en el área de Wernicke. A continuación, pasa por el fascículo arqueado al área de Broca, donde suscita un detallado y coordinado programa de vocalización. Este programa es transmitido al área anterior adyacente del córtex motor, que activa los músculos apropiados de la boca, los labios, la lengua, la laringe y demás.

El área de Wernicke no sólo interviene en el hablar, sino que desempeña también un papel importante en la comprensión de la palabra hablada y en el leer y el escribir. Cuando se oye una palabra, el sonido es recibido inicialmente en el córtex auditivo primario, pero la señal tiene que pasar a través de la adyacente área de Wernicke si ha de ser entendida como mensaje verbal. Cuando se lee una palabra, el patrón visual (proveniente del córtex visual primario) es transmitido al giro angular, el cual opera una transformación que elicita en el área de Wernicke la forma auditiva de la palabra. El escribir una palabra en respuesta a un informe oral requiere que la información recorra las mismas sendas en la dirección opuesta: del córtex auditivo al área de Wernicke y al giro angular.

Con este modelo se explican muchos de los síntomas que caracterizan las afasias. Una lesión en el área de Broca perturba la producción del habla pero su efecto es menor en la comprensión. Por el contrario, si se daña el área de Wernicke, se estropea el uso del lenguaje en todos sus aspectos. Los efectos de ciertas lesiones más raras están también de acuerdo con el modelo. Por ejemplo, la destrucción del fascículo arqueado, al desconectar una de otra las áreas de Broca y de Wernicke, da por resultado un hablar fluido y bien articulado pero semánticamente aberrante; el área de Broca no pierde capacidad funcional, pero no recibe información del área de Wernicke. Ahora que, como este último centro sigue también funcionando, la comprensión de las palabras habladas y escritas es casi normal. La escritura se altera en todas las afasias en que el habla es anormal, pero los circuitos neurales que entran en juego al escribir no se conocen aún con detalle.

Las lesiones del giro angular tienen por efecto la desconexión de los sistemas implicados en el lenguaje auditivo y en el lenguaje escrito. Pacientes con ciertas áreas del giro angular dañadas pueden hablar y entender el habla normalmente, pero tienen dificultades con el lenguaje escrito. La comprensión de una palabra escrita parece requerir que la forma auditiva de esa palabra sea evocada en el área de Wernicke. Al parecer, la lesión del giro angular interrumpe la comunicación entre el córtex visual y el área de Wernicke, con lo que la comprensión del lenguaje escrito empeora.

Aunque la asignación de las funciones lingüísticas a varias zonas del córtex está hoy avalada por muchas pruebas, no conviene exagerar la exactitud de tales localizaciones. La opinión pesimista de que cualquier lesión del tejido de estas zonas acarrea un defecto lingüístico permanente es injustificada. De hecho, se ha observado en muchos casos un alto grado de recuperación. Los neurotejidos destruidos por una trombosis arterial no se regeneran nunca, pero parece ser que las funciones de las áreas afectadas las pueden asumir, en parte al menos, otras regiones. En algunos casos la recuperación denota probablemente la existencia de una reserva alternativa de saberes acumulada en el lado opuesto del cerebro, que permanece dormido hasta que es lesionado el lado dominante. En otros casos, la función es tomada a su cargo por neuronas situadas en las zonas adyacentes o alrededor de la que ha sufrido el daño. Patrick D. Wall, de la Universidad de Londres, ha demostrado que hay una franja de tales células, aletargadas pero potencialmente activas, junto al córtex atestésico, y parece probable que existan franjas similares bordeando todas las regiones del cerebro. Jay P. Mohr, que tra-

baja actualmente en la Universidad de Alabama del Sur, y sus colaboradores han mostrado que las perspectivas de recuperarse de la afasia de Broca son muy buenas con tal que la región destruida no sea demasiado grande. Una interpretación de estos hallazgos sugiere que las regiones que bordean el área de Broca participan de su especialización en forma latente.

Aunque el mecanismo de la recuperación no se conoce aún con detalle, se ha comprobado que algunos grupos de pacientes tienen más probabilidades de recuperar su habilidad lingüística que otros. Los niños, particularmente los de menos de ocho años, logran con frecuencia una excelente recuperación. Las personas zurdas progresan también más que las diestras. Y entre las diestras es más probable que se recuperen las que tienen padres, parientes muy próximos o hijos zurdos, que aquellas en cuya historia familiar no hay zurdismo. La relación entre la habilidad de las manos y la recuperación de las áreas del lenguaje que estuvieron lesionadas sugiere que no son del todo independientes el dominio cerebral de la habilidad de las manos y el del lenguaje.

Un trastorno del cerebro que asombra por lo muy circunscrito de sus efectos es la prosopagnosia o incapacidad de reconocer los rostros. La capacidad que un individuo normal tiene para identificar a las personas por sus rostros es de por sí notable: un solo golpe de vista con el que distingamos sus facciones nos basta para reconocer a una persona, aunque sus rasgos quizás estén muy alterados por los años o se nos presenten con muchas deformaciones, como ocurre en la caricatura. En el sujeto que padece prosopagnosia está anulado este talento asociativo.

Lo relevante de ese trastorno es su especificidad. Por lo general va acompañado de pocos síntomas neurológicos más, aparte de la pérdida de una parte del campo visual, a veces en ambos lados y a veces sólo en la mitad izquierda del espacio. La mayoría de las tareas mentales, incluidas las que requieren el procesamiento de la información visual, se realizan sin mayor dificultad; por ejemplo, de ordinario el paciente puede leer y nombrar correctamente los objetos que ve. Lo que no puede es nombrar a la persona que tiene ante sí o a la que ve en una fotografía. A veces ni siquiera reconoce a su mujer ni a sus hijos. Y no es que haya perdido la capacidad de identificar a las personas que le son familiares, sino sólo la conexión entre el rostro y la identidad. Cuando le habla alguien a quien conoce bien, el paciente distingue perfectamente su voz y puede decir inmediatamente el nombre de esa persona. La percepción de los rasgos faciales también sigue siendo cabal, pues el paciente puede, en muchos casos, describir con detalle un rostro y puede de ordinario emparejar una fotografía hecha de frente con otra de perfil de la misma persona. La deficiencia parece limitarse a la imposibilidad de asociar las caras con las identidades.

Las lesiones que causan la prosopagnosia están tan estereotipadas como el trastorno en cuestión. El deterioro tiene lugar en la parte inferior de los dos lóbulos occipitales, y se extiende hacia delante hasta la superficie interna de los lóbulos temporales. Se supone que en esta región hay algún retículo de neuronas especializado en el reconocimiento rápido y fiable de los rostros humanos. Quizá parezca que es desproporcionada la parte de los recursos cerebrales que se dedica a un cometido más bien limitado. Pero piénsese que la capacidad de distinguir y reconocer a los individuos es muy valiosa para un animal tan social como el hombre y que probablemente ha habido una fuerte presión selectiva para aumentar su eficacia.

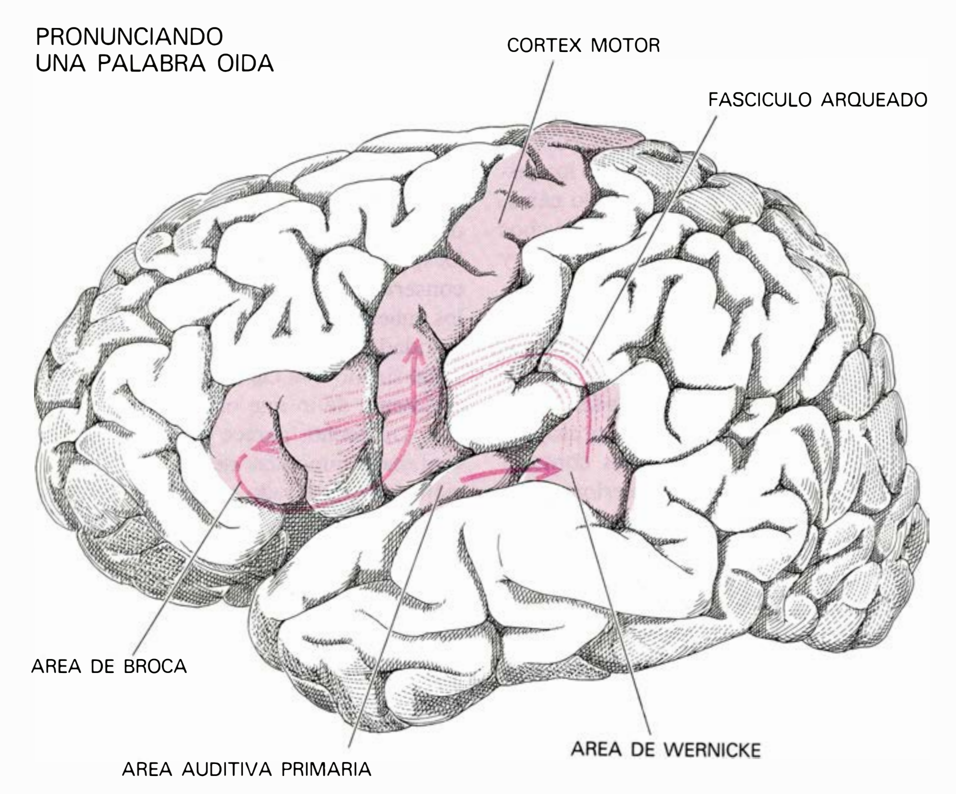
Es probable que en otras especies sociales existan capacidades parecidas. Gary W. Van Hoesen, que perteneció a mi departamento en la Facultad de Medicina de Harvard y se encuentra hoy en la Universidad de Iowa, ha empezado a investigar las bases neurológicas del reconocimiento de rostros en el mono rhesus. Por de pronto ha demostrado ya que los monos pueden distinguir rápidamente a unos monos de otros a base de fotografías faciales. Pero las neuroestructuras cuyo funcionamiento se requiere para efectuar tales discriminaciones no han sido identificadas.

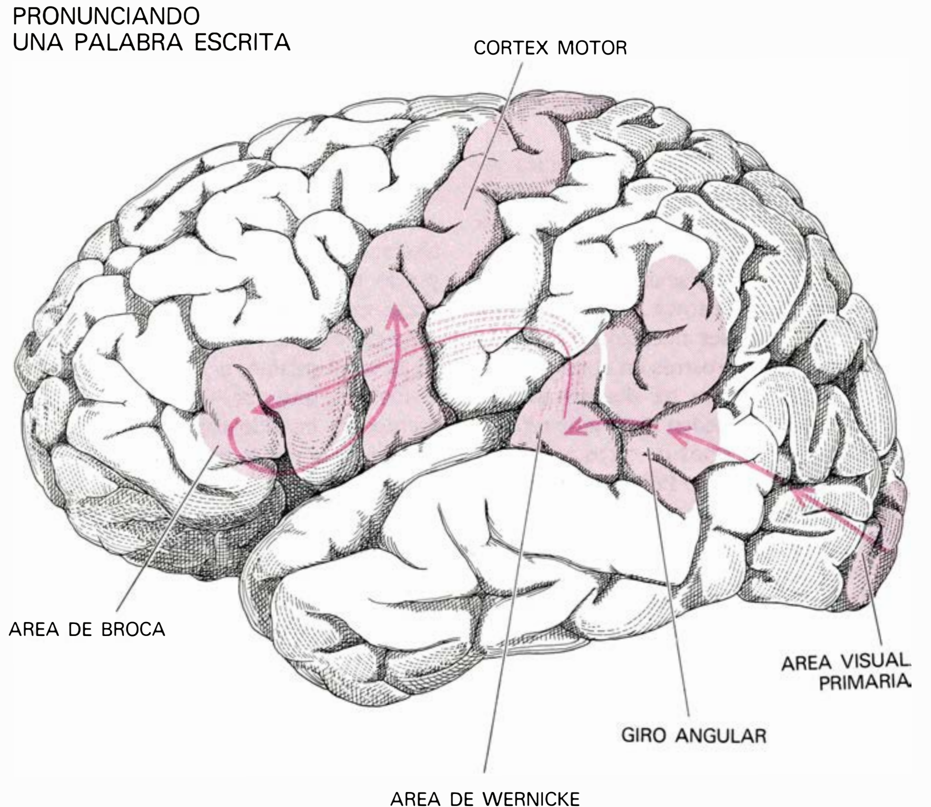
Hasta hace poco no se sabía gran cosa de las bases fisiológicas de la memoria, que es una de las funciones más importantes del cerebro humano. Pero a través del estudio de algunas perturbaciones muy específicas se ha llegado a identificar áreas o estructuras del cerebro relacionadas con ciertos procesos mnémicos. Por ejemplo, el examen de diferentes formas de amnesia anterógrada –una incapacidad de retener nueva información– ha revelado el papel que desempeñan en la memoria los lóbulos temporales. En particular, la sorprendente incapacidad de un paciente al que Milner ha estudiado por más de 25 años demuestra cuán importantes son para la memoria algunas estructuras de la superficie interna de los lóbulos temporales, tales como el hipocampo.

En 1953, el paciente hubo de ser intervenido quirúrgicamente y en la operación se le injurió una zona extensa del hipocampo y varias estructuras asociadas a éste en los dos lóbulos temporales. Después de la operación, el paciente conservó íntegros durante largo tiempo los saberes y habilidades que con anterioridad a ella había adquirido, y fue y sigue siendo aún capaz de enterarse normalmente de lo que ocurre a su alrededor. De hecho, parece capaz de retener cantidades limitadas de nueva información, igual que todo el mundo. Sin embargo, al cabo de poco tiempo, desaparece esa nueva información que había adquirido.

Milner ha visitado al paciente y le ha ido sometiendo a pruebas periódicas desde que fue operado. Ha averiguado que su fuerte amnesia anterógrada ha cambiado muy poco durante todo ese tiempo. También le ha encontrado indicios de una extensa aunque dispersa amnesia retrógrada (respecto a los años anteriores a la operación), pero que ha mejorado de forma apreciable. Si no se distrae puede retener, digámoslo así, un número de tres cifras durante unos cuantos minutos por medio de la repetición verbal o con la ayuda de algún recurso mnemotécnico. Pero tan pronto como deja de prestar atención al ejercicio, aunque sólo sea por un instante, no puede recordar ya el número o el recurso mnemotécnico al que ha dedicado semejante esfuerzo. Ni siquiera recuerda ya la tarea misma, aquello que hacía en el instante anterior. Como vive al momento, no ha sido capaz de aprenderse sus señas, ni puede recordar dónde están sus objetos de uso diario. Tampoco reconoce a las personas que le han estado visitando con regularidad a lo largo de muchos años.

La ablación bilateral que ocasiona esta pérdida de la memoria no se practica ya por razones obvias, pero se han producido en algunos casos lesiones similares de la superficie interna de los lóbulos temporales por efecto de operaciones hechas a uno de los lados del cerebro en pacientes de los que no se sospechaba que tuvieran el lóbulo opuesto dañado. Las pérdidas de memoria resultantes son parecidas, en vista de lo cual hoy se acepta ampliamente que la superficie interna de los lóbulos temporales tiene una misión en la función mnémica. Más aún, el hecho de que estos pacientes, por lo general, conserven sus facultades de percepción justifica la distinción que hacen muchos especialistas





LA HABILIDAD PARA EL LENGUAJE requiere la cooperación de varias áreas del córtex. Cuando se oye una palabra (*diagrama superior*), la sensación procedente de los oídos es recibida por el córtex auditivo primario, pero la palabra no puede ser entendida hasta que la señal ha sido procesada en el adyacente área de Wernicke. Si la palabra ha de ser pronunciada, parece que lo que ocurre es que cierta representación de la misma se transmite desde el área de Wernicke al área de Broca, a través de un haz de nervios llamado fascículo arqueado. En el área de Broca, la palabra evoca un detallado programa de articulación, suministrado por el área anterior del córtex motor. A su vez, el córtex motor pone en movimiento los músculos de los labios, de la lengua, de la laringe y cuantos hayan de intervenir. Cuando se lee una palabra escrita (*diagrama inferior*), la sensación se registra por el córtex visual primario. Parece ser que luego se transmite al giro angular, que asocia la forma visual de la palabra con el correspondiente modelo auditivo en el área de Wernicke. La pronunciación de la palabra corre a cargo, por fin, de los mismos sistemas de neuronas que antes. (Ilustraciones de Carol Donner.)

entre un proceso de la memoria a corto plazo y otro proceso a largo plazo, por el que se logra un almacenamiento más estable de la información. El segundo de estos procesos es el que sufre deterioro en el paciente arriba descrito, pero la naturaleza del daño es materia de controversia. Creen algunos que el problema está en que no hay consolidación, es decir, en que no pasa la información del depósito a corto plazo al almacenamiento a largo plazo. Otros sostienen que la información es trasladada y almacenada, pero que luego no se la puede ya recobrar. Para resolver definitivamente este conflicto entre teorías habrá que contar con un conocimiento más claro y específico de los circuitos neuronales de la memoria.

A primera vista parece que haya una simetría perfecta entre los dos lados del cerebro, como la que existe en casi todos los demás órganos del cuerpo. Podría esperarse, por tanto, que las dos mitades del cerebro fueran también funcionalmente equivalentes, como lo son los dos riñones o los dos pulmones. Pero, en realidad, muchas de las funciones más especializadas se dan sólo en un hemisferio o en el otro. Hasta la aparente simetría anatómica es ilusoria.

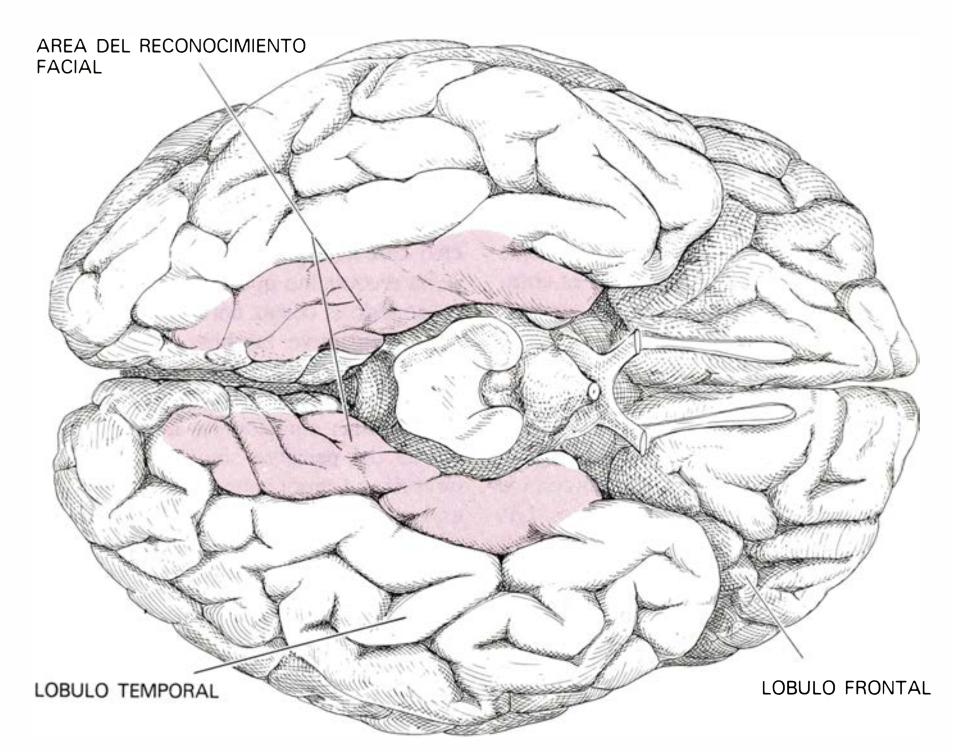
En las áreas motora y sensorial primarias del córtex la asignación de tareas a los dos hemisferios se ajusta a un sencillo patrón: cada lado del cerebro se ha de ocupar principalmente del lado opuesto del cuerpo. La mayoría de las fibras nerviosas que constituyen las sendas que irradian de las áreas motora y sensorial pasan, en algún punto de su curso, al lado opuesto del sistema nervioso. De ahí que los músculos de la mano y del pie derechos sean controlados primariamente por el córtex motor izquierdo, y que los impulsos sensitivos del lado derecho vayan a parar principalmente al córtex somatestésico izquierdo. Cada oído tiene conexiones con el córtex auditivo situado a ambos lados del cerebro, pero las conexiones de cada uno de ellos con el córtex del lado contrario son las más fuertes. Las señales provenientes de los ojos se distribuyen de un modo algo más complicado. Los nervios ópticos están dispuestos de suerte que las imágenes de la mitad derecha del espacio en ambos ojos son proyectadas al córtex visual izquierdo, y, en cambio, el campo visual izquierdo de los dos ojos va al hemisferio derecho. A resultas de este juego de conexiones con los lados contrapuestos, las funciones motoras y sensitivas de los dos hemisferios se mantienen separadas, pero

son bastante simétricas. Cada mitad del cerebro se ocupa de la mitad opuesta del cuerpo y la mitad del campo visual.

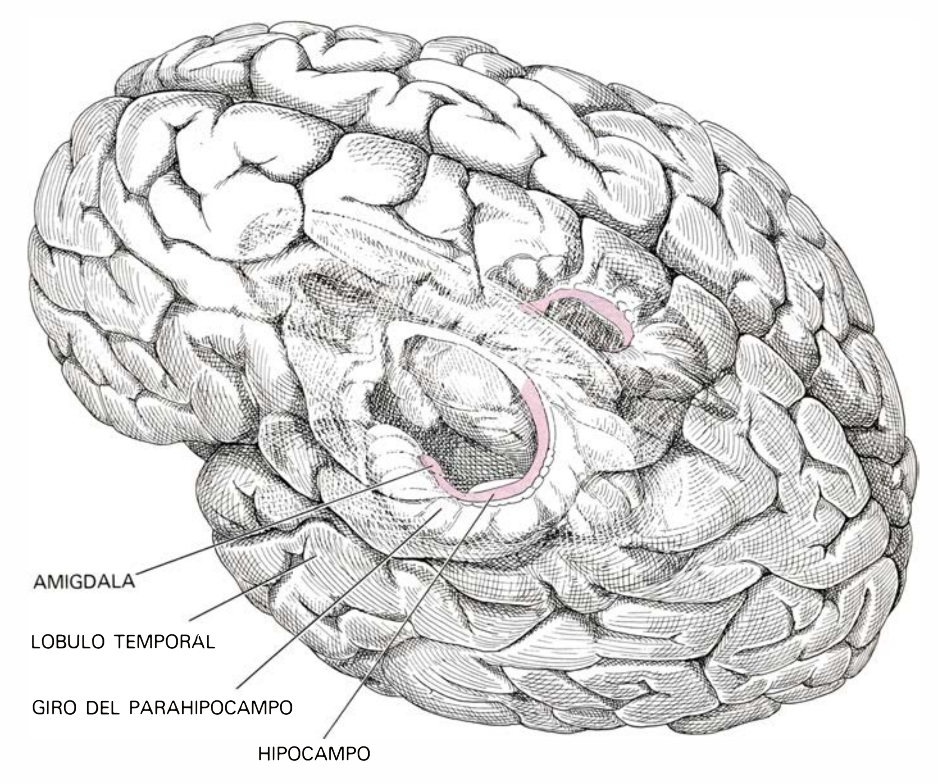
Las funciones más especializadas están distribuidas de un modo totalmente diferente y son muy asimétricas. Indiqué antes que la capacidad lingüística depende primariamente del hemisferio izquierdo. Hay razones para creer que el lado derecho del cerebro es más importante para la percepción de melodías, siendo una de las pruebas de ello la facilidad con que pacientes afásicos, que tienen lesionado el hemisferio izquierdo, pueden cantar. La percepción y el análisis de modelos visuales no verbales, tales como dibujos de perspectivas, son en gran parte función del hemisferio derecho, aunque también el izquierdo contribuye de forma apreciable a estas tareas. Asimetrías así se manifiestan también en defectos parciales de la memoria, que pueden ser resultado de lesiones en sólo uno de los lóbulos temporales. La lobectomía del lóbulo temporal izquierdo puede menoscabar la capacidad de retener material verbal y dejar íntegra la de recordar localizaciones espaciales, caras, melodías y modelos visuales abstractos.

En la vida cotidiana raras veces se detecta esa lateralización de la función, pues las informaciones pasan rápidamente de un hemisferio al otro por varias comisuras, entre las que se incluye el cuerpo calloso. Aun cuando se corten las interconexiones, los efectos totales de la dominancia cerebral sólo pueden observarse en situaciones de laboratorio, donde es posible asegurarse de que la información sensorial llega sólo a un hemisferio cada vez y de que la respuesta motora proviene de sólo un hemisferio. Bajo estas condiciones se ha observado un curioso tipo de comportamiento: si al paciente se le pone un objeto en la mano izquierda o se le presenta sólo dentro de su campo visual izquierdo, es incapaz de nombrarlo. Y no es que falle el reconocimiento, pues el paciente es capaz de emparejar ese objeto con otros afines, sino que la percepción, recibida sólo en el hemisferio derecho, no puede ser asociada a un nombre que sólo al hemisferio izquierdo le es conocido.

Sin embargo tampoco se ha de exagerar la especialización de los hemisferios aislados. La mitad derecha del cerebro tiene sin duda alguna capacidad lingüística rudimentaria. Más aún, son muchas, sin duda, las tareas en las que, de ordinario, los dos hemisferios actúan concertadamente. En un test administrado tras el aislamiento quirúrgico de los hemisferios se le pide al paciente que



EL RECONOCIMIENTO DE ROSTROS es una facultad regida, al parecer, por regiones situadas en las caras inferiores de los lóbulos temporal y occipital a ambos lados del córtex, que aquí contemplamos desde su zona basal. La lesión que destruye esta área altera la capacidad de reconocer a las personas por sus rasgos faciales, pero apenas si tiene otros efectos. A veces se produce alguna mengua de la visión, pero el paciente puede leer, puede nombrar los objetos que ve y hasta puede emparejar un retrato de todo el rostro de una persona con otro de esa misma persona puesta de perfil. La única capacidad que se ha perdido es la de reconocer a la gente por sus facciones, y esta pérdida puede ser tan grave como para no reconocer ni a los familiares más allegados. Esa incapacidad se llama prosopagnosia.



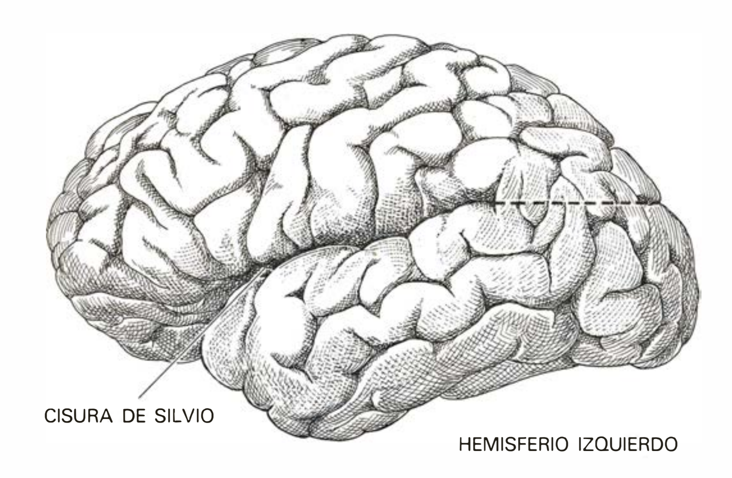
CIERTOS PROCESOS DE LA MEMORIA parecen estar asociados a estructuras de la cara interna de los lóbulos temporales, tales como el hipocampo (*color*). Se ha comprobado que las lesiones bilaterales de estas áreas causan un grave y duradero desorden de la memoria, caracterizado por la incapacidad para retener nueva información. Los sujetos que padecen lesiones de este tipo no parecen sufrir menoscabo en sus facultades de percepción, pero son en gran parte incapaces de incorporar nueva información a su reserva mnémica a largo plazo. Las lesiones agudas de uno solo de los lóbulos temporales en esta región dan a veces por resultado similares pero no tan persistentes trastornos de la memoria, que reflejan el contraste entre las especializaciones de los dos hemisferios. Milner estudió este fenómeno.

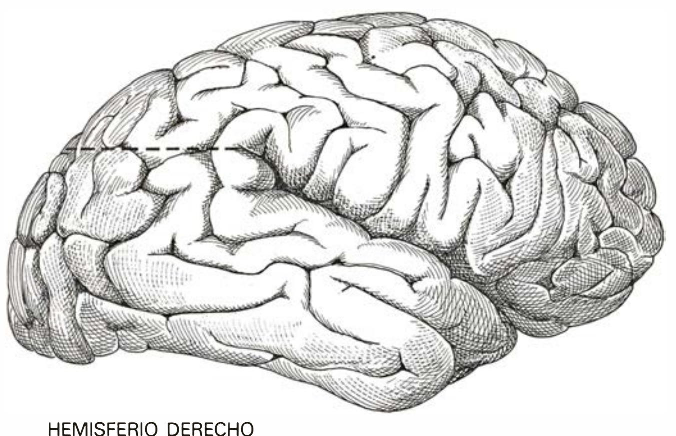
reproduzca un modelo sencillo juntando unos bloques de colores. En algunos casos, los errores son frecuentes tanto si el paciente realiza el ejercicio con la mano izquierda como si lo realiza con la derecha, pero lo característico es que los errores sean de diferente tipo según la mano empleada. Queda claro, pues, que ninguno de los dos hemisferios es competente él solo para realizar tal tarea y que han de cooperar los dos.

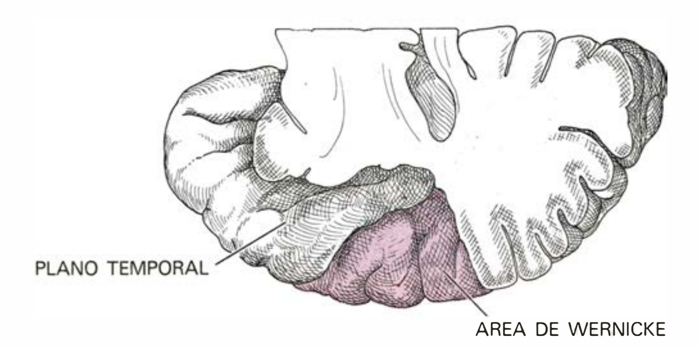
Uno de los hallazgos recientes que más han sorprendido es el de que las reacciones emocionales que se siguen de las lesiones de los lados derecho e izquierdo del cerebro son diferentes. Las lesiones en la mayoría de las área del lado izquierdo van acompañadas de los sentimientos de pérdida que serían de esperar a resultas de un daño muy grave. El paciente está afectado por su incapacidad y a menudo se siente deprimido. La lesión en una región extensa del hemisferio derecho deja a veces al paciente sin preocupación ninguna respecto a su estado. Guido Gainotti, de la Universidad Católica de Roma, ha hecho una relación detallada de estas diferencias en la respuesta emocional.

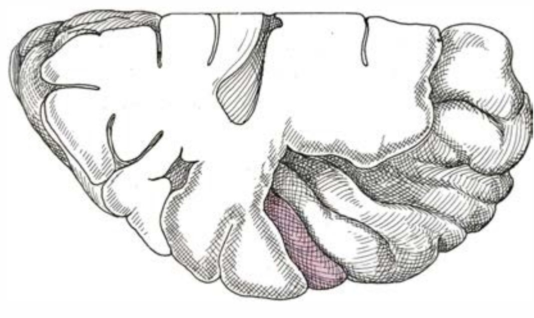
La emoción y el "estado de ánimo" se asocian frecuentemente a las estructuras del sistema límbico, situadas en el núcleo cerebral, pero en los últimos años se ha reconocido que la corteza cerebral, sobre todo el córtex del hemisferio derecho, contribuye también de un modo importante. Las lesiones producidas en el hemisferio derecho no sólo dan origen a respuestas emocionales impropias del estado del paciente sino que dificultan también su reconocimiento de emoción en los demás. Un paciente cuyo lado izquierdo del cerebro está dañado tal vez no sea capaz de comprender una frase, pero en muchos casos aún puede reconocer el tono emocional con que se pronuncia. El paciente que tiene lesión en el hemisferio derecho suele entender el significado de lo que se dice, pero a menudo es incapaz de reconocer si se dice con enfado o con buen humor.

Aunque el predominio de uno u otro lado del cerebro humano es cosa sabida desde hace más de un siglo, sólo en años muy recientes se han reconocido asimetrías comparables en otras especies animales. Uno de los adelantados en esta empresa es Fernando Nottebohm, de la Universidad Rockefeller, que ha estudiado las bases neurológicas del canto en las aves canoras. En la mayoría de las especies que lleva estudiadas hasta la fecha, aunque no en todas ellas, el lado izquierdo del cerebro es más importante para el canto que el derecho. También se han descrito ejemplos de dominancia en diversos mamíferos, si bien con mucho menos detalle. Bajo ciertas condiciones, la lesión del lado derecho del cerebro en las ratas altera su conducta emocional, como ha demostrado Victor H. Denenberg, de la Universidad de Connecticut. La dominancia del córtex cerebral izquierdo para la realización de algunas tareas ha sido descubierta en un tipo de monos por James H. Dewson III, que trabaja actualmente en la Universidad









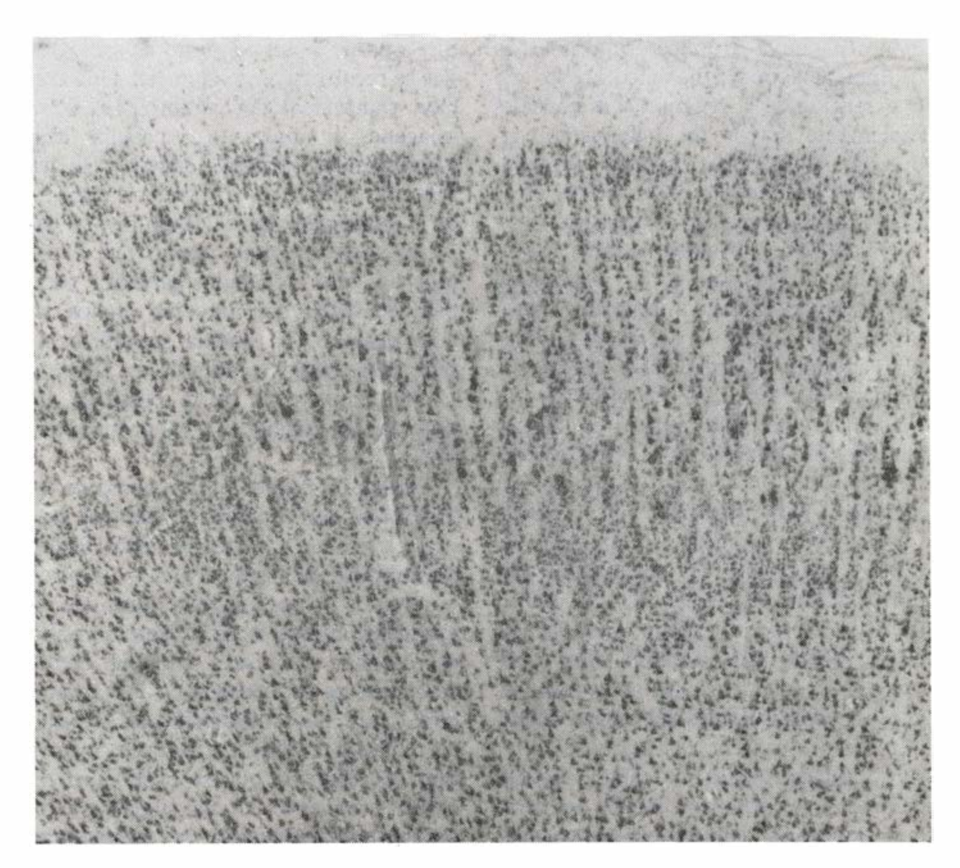
ASIMETRIA ANATOMICA del córtex cerebral. Dicha asimetría puede relacionarse con las distintas especializaciones funcionales de sus dos hemisferios. Es fácil ver una de estas asimetrías en el cerebro intacto: la cisura de Silvio, que define el borde superior del lóbulo temporal, se eleva con pendiente más pronunciada en el lado derecho del cerebro. Una asimetría mayor se encuentra en el plano temporal, que constituye la cara superior del lóbulo temporal y sólo puede vérselo entreabriendo la cisura silviana. La parte posterior del plano temporal suele ser mucho mayor en el lado izquierdo. La región agrandada es parte del área de Wernicke, lo cual sugiere que la asimetría pudiera estar relacionada con el predominio lingüístico del hemisferio izquierdo. La distribución de las asimetrías, estudiadas por LeMay, varía con la tendencia al empleo de una de las manos.

de Stanford. Michael Petersen y otros investigadores, en la Universidad de Michigan y en la Rockefeller, han probado que el hemisferio izquierdo domina en el reconocimiento de los gritos distintivos de la especie por los macacos del Japón, que emiten una rara variedad de tales señales. Hasta ahora, empero, no se ha descrito ningún ejemplo definitivo de asimetría funcional en el cerebro de los grandes monos, que son los más próximos parientes del hombre.

Durante muchos años prevaleció entre los neurólogos la opinión de que a las asimetrías funcionales del cerebro no se las podía correlacionar con asimetrías anatómicas. Se daba por supuesto que, si hubiese diferencias importantes entre los hemisferios, tendrían que haber sido notadas desde hace mucho por los cirujanos y los patólogos. Hace unos diez años, mi colega Walter Levitsky y yo decidimos indagar de nuevo esta materia, ateniéndonos a unas observaciones hechas anteriormente por el neurólogo alemán Richard Arwed Pfeifer. Examinamos 100 cerebros humanos, prestando particular atención a una zona denominada el plano temporal, que se extiende por la cara superior del lóbulo temporal y va a esconderse en el interior de la cisura de Silvio a ambos lados del cerebro. En nuestro estudio nos fijamos solamente en los aspectos anatómicos más llamativos, sin emplear otros instrumentos que la cámara fotográfica y una regla; pues bien, aun así hallamos clarísimas asimetrías. En general, la longitud y la orientación de las cisuras silvianas son diferentes a cada lado de la cabeza. Y lo que es más significativo, el área posterior del plano temporal, que forma parte de la zona de Wernicke, es generalmente mayor en el lado izquierdo. Las diferencias no son tan pequeñas que no puedan distinguirse a simple vista.

Juhn A. Wada, de la Universidad de Columbia Británica, probó que la asimetría del plano temporal es ya detectable en el feto humano. Es, por tanto, evidente que el mayor tamaño del plano izquierdo no puede interpretarse como una respuesta al desarrollo de la competencia lingüística durante la niñez. Por el contrario, parece que el superior talento lingüístico del hemisferio izquierdo es un resultado del sesgo anatómico.

Más recientemente, mi colega Albert M. Galaburda ha descubierto que el mayor tamaño del plano izquierdo puede explicarse en términos de organización celular del tejido. Hay en el plano una región, a la que se ha llamado re-





DISPOSICION ANORMAL DE LAS CELULAS descubierta en un área del lenguaje de un sujeto que padecía una alteración del desarrollo de su capacidad de leer. La fotomicrografía de arriba muestra una sección del córtex normal hecha en la porción posterior del plano temporal, región que forma parte del área de Wernicke. Distínguense varias capas y cómo las células poseen una organización columnar característica. La fotografía de abajo muestra una sección de la misma región en un paciente afectado de dislexia. Una peculiaridad es la presencia de corpúsculos neuronales en la capa más superficial (*junto al extremo superior de la fotografía*), donde lo normal es que no los haya. Además, la disposición de las células aparece alterada en todo el tejido. Esta anormalidad fue descubierta por Albert M. Galaburda, de la Facultad de Medicina de Harvard, y Thomas Kemper, de la Universidad de Boston.

gión *Tpt*, cuya arquitectura celular es distinta. Galaburda ha encontrado que la extensión de la región *Tpt* es considerablemente mayor en el hemisferio izquierdo; en el primer cerebro que examinó era más de siete veces mayor en el lado izquierdo que en el derecho.

Galaburda y Thomas Kemper, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, examinaron también el cerebro de una víctima de accidente que había padecido una persistente dislexia. Y hallaron que las áreas *Tpt* eran aproximadamente de igual tamaño en los dos hemisferios. Además, la estructura celular del área *Tpt* del lado izquierdo era anormal. Las neuronas, en el córtex normal, están dispuestas en una serie de capas, cada una de las cuales tiene distinto número de células. En el cerebro de aquel disléxico estaban rotos los estratos, siendo una anomalía muy notable la presencia de células neuronales en la capa más superficial del córtex, donde lo normal es que no las haya. Se hallaron también islotes de tejido cortical dentro de la sustancia blanca del cerebro, donde no tiene que haberlos normalmente. Aunque de un solo caso no pueden sacarse conclusiones firmes, parece muy digno de tenerse en cuenta el que se haya encontrado una anormalidad estructural en el área del lenguaje del cerebro de quien consta que sufrió una anomalía en su capacidad lingüística.

Una nueva línea de investigación sobre la asimetría cerebral ha sido abierta después por mi colega Marjorie J. LeMay. Ella ha ideado varios métodos para detectar la asimetría anatómica en las personas vivas. Uno de estos métodos es la arteriografía cerebral: se inyecta en la corriente sanguínea una sustancia opaca a los rayos X y se observa cómo se distribuye al recorrer las arterias craneanas. La arteriografía se emplea a menudo en la diagnosis de tumores cerebrales y de otros desarreglos, y los arteriogramas examinados por LeMay se habían hecho con fines diagnósticos. Una de las arterias craneanas (la arteria cerebral media) recorre todo el surco de la cisura de Silvio, y LeMay mostró que la posición de la arteria en el arteriograma revela la longitud y la orientación de la cisura. Halló que en la mayoría de los sujetos la arteria cerebral media tenía una inclinación más pronunciada y ascendía al final más en el lado derecho de la cabeza que la correspondiente arteria del lado izquierdo.

LeMay ha detectado también asimetrías cerebrales mediante tomografía axial computada, procedimiento por el que a partir de un conjunto de radiografías se reconstruye una imagen de la sección transversal del cerebro. En estas imágenes se observa una peculiar desviación de la simetría bilateral. En las personas que se valen preferentemente de la mano derecha, el lóbulo frontal derecho suele ser más amplio que el izquierdo, pero los lóbulos parietal y occipital izquierdos son mayores que los del lado derecho. La misma superficie interna del cráneo se ahonda en la parte frontal derecha y en la posterior izquierda para adaptarse a las protuberancias.

LeMay ha llegado a dar cuenta de las asimetrías que se hallan en moldes craneanos hechos a partir de restos fósiles del hombre de Neanderthal y de otros homínidos. Una pequeña cresta en la superficie interna de la bóveda craneana corresponde a la cisura de Silvio; donde su relieve se ha conservado lo bastante como para hacer impresión en la pasta de moldear, LeMay encuentra el mismo tipo de asimetría que se observa en el hombre moderno, lo cual sugiere que el predominio hemisférico ya se había producido hace por lo menos 30.000 años. LeMay y yo hemos probado que las asimetrías de las cisuras silvianas existen en los grandes simios, pero no en los monos pequeños. (Grace H. Yeni-Komshian y Dennis A. Benson, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins, han hecho parecidas averiguaciones). Si se pudiera descubrir un correlato funcional de este sesgo anatómico, llegaría a contarse con un modelo animal de la dominancia cerebral en los simios antropoides.

Una de las manifestaciones más comunes de la dominancia cerebral es también una de las más enigmáticas: el fenómeno del empleo preferente de una de las manos. Son muchos los animales en que se da de alguna forma este fenómeno. Por ejemplo, si a un mico se le pone una tarea realizable con una sola mano, suele emplear constantemente la misma. Pero donde haya muchos micos serán tantos los zurdos como los diestros. En cambio, entre los humanos no son zurdos más del 9 por ciento. Esta considerable inclinación a valerse preferentemente de la mano derecha quizá represente una especialización propia tan sólo del cerebro humano.

Lugar común de controversias es el de la genética y la heredabilidad del empleo preferente de una de las manos. Robert V. Collins, del Laboratorio Jackson de Bar Harbor, Maine, ha demostrado en los ratones que un continuo emparejamiento de animales con preferencias por la diestra no aumenta esta inclinación en sus descendientes. Muy distinto es lo que ocurre en el hombre. Marian Annett, del Politécnico de Lanchester, en Inglaterra, ha propuesto una teoría en la que un alelo de un par de genes favorece el desarrollo del manodestrismo, mientras que no hay ningún alelo complementario que favorezca el manosinistrismo.

Los estudios emprendidos por LeMay y sus colaboradores han revelado que la distribución de las asimetrías cerebrales en las personas zurdas es diferente de la de las personas que tienden a emplear más bien la mano derecha. En estas últimas, y por tanto en la mayoría de la gente, la cisura de Silvio derecha está algo más alta que la izquierda en el 67 por ciento de los cerebros examinados. La cisura izquierda está más alta en el ocho por ciento, y las dos cisuras están aproximadamente a igual altura en el 25 por ciento. Una mayoría significativa de la población zurda (el 71 por ciento) tienen las dos cisuras de Silvio aproximadamente simétricas. Entre el resto es aún más probable que la cisura derecha sea la más alta (21 por ciento contra siete por ciento). Las asimetrías observadas tomográficamente tienen también diferente distribución en los zurdos que en los diestros. Además, en el sector de la población zurda las asimetrías tienden a ser menos pronunciadas. Estos hallazgos concuerdan mucho con la teoría propuesta por Annett.

Si a funciones tan estrictamente definidas como la del reconocimiento de rostros les corresponden retículos neuronales específicos, parece probable que otras muchas funciones tengan similares correspondencias. Por ejemplo, uno de los fines principales de la educación del niño es enseñarle una serie de respuestas muy diferenciadas a estímulos emocionales como la cólera y el miedo. El niño ha de aprender también las respuestas apropiadas a los estímulos provenientes de su medio interior, tales como el hambre o las ganas de orinar o de defecar. La mayoría de los pequeños aprenden estos patrones de conducta lo mismo que aprenden el lenguaje, lo que sugiere que quizás entren aquí también en juego circuitos neuronales especializados. Hasta ahora es poco lo que se sabe de tales sistemas de neuronas. La verdad es que, además de la tarea de continuar trazando el mapa de las regiones especializadas del cerebro, debe afrontarse la no menos ardua de describir su funcionamiento interno.

Enfermedades cerebrales

Se originan por deficiencias metabólicas congénitas, alteraciones vasculares, infecciones, tumores y traumas. La frontera en el estudio de la enfermedad mental viene marcada por la relación entre factores hereditarios y ambientales

Seymour S. Kety

En una estructura de la complejidad del cerebro humano son muchas las cosas que pueden fallar. Lo maravilloso es que en la mayoría de los individuos funcione correcta e ininterrumpidamente durante más de 60 años. Ello habla en favor de la naturaleza flexible, repetitiva y regenerativa de los mecanismos cerebrales. Pero es un hecho que la estructura del cerebro o sus procesos eléctricos y químicos sufren de vez en cuando trastornos. Hace más de un siglo, los patólogos consiguieron descubrir enfermedades que implicaban graves alteraciones de la estructura anatómica del cerebro, lesiones por hemorragia, cambios de presión, desplazamiento zonal, inflamación, degeneración y atrofia. Con la llegada del microscopio y las tinciones químicas selectivas se pudo observar hasta qué punto las lesiones morfológicas incidían en la destrucción, degeneración y muerte de las neuronas y en la interrupción de las vías de conexión entre ellas.

Durante muchos años, las investigaciones en el campo de la patología cerebral quedaron en suspenso al no disponerse de técnicas que permitieran el estudio del cerebro in vivo. Lo poco que se sabía sobre sus trastornos se había logrado trabajando en autopsias. Pero el descubrimiento de los rayos X, en las postrimerías del siglo pasado, posibilitó a los investigadores asomarse al interior del cerebro vivo. Hoy, la pneumo-encefalografía (técnica radiográfica en la que el fluido que rodea al cerebro y llena los ventrículos se substituye por aire para revelar su forma) detecta las macrodeformaciones estructurales de los ventrículos, o cavidades, del cerebro. Otra técnica, la angiografía cerebral, descubre el desplazamiento patológico de los vasos sanguíneos, al inyectar un colorante, opaco a los rayos X, en la circulación. La radiografía tradicional, a pesar de su enorme valor, se halla en franca desventaja: las proyecciones radiográficas de las estructuras anormales pueden solaparse, en la placa revelada, con las normales, lo que impide, a veces de un modo absoluto, distinguir una estructura de otra. Ello ocurre sobre todo cuando la densidad radiográfica de las estructuras inmediatas es parecida, como suele ser el caso de un tumor y los tejidos sanos circundantes.

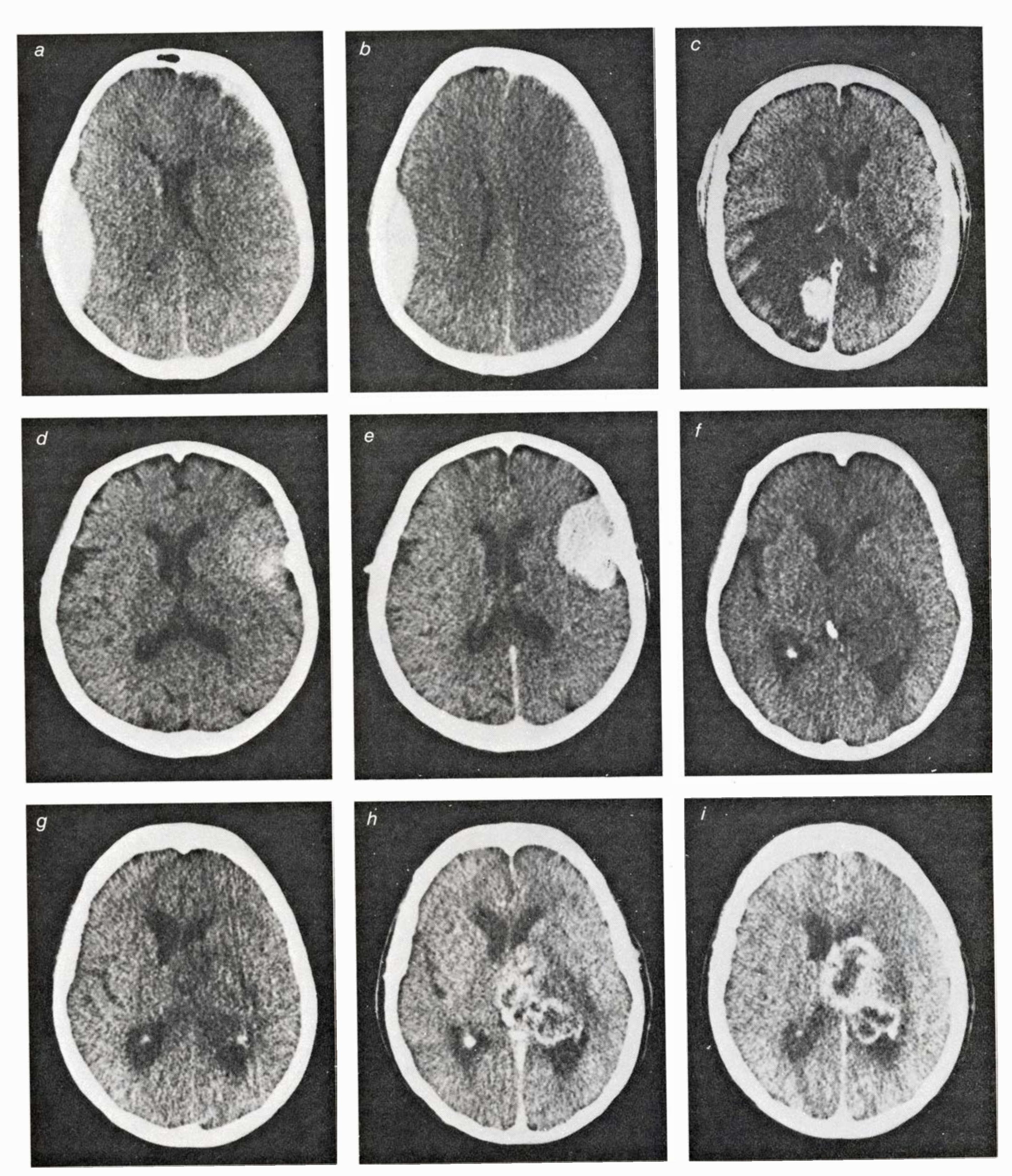
El desarrollo de la técnica dispersiva TAC (tomografía axial computada) ha acabado con esa deficiencia. El análisis TAC es una técnica sintética que combina radiografías tomadas desde muchos ángulos diferentes para obtener una representación fiel de las estructuras internas del cerebro vivo en sección transversal. El análisis pone de manifiesto si las estructuras normales del cerebro sufren hipertrofia o atrofia, y revela la presencia de cualquier masa anormal (tumores y hemorragias, por ejemplo).

Hacia mediados de nuestro siglo aparecieron las técnicas eléctricas, que habrían de servir de útiles instrumentos de trabajo en la exploración cerebral. Los mensajes que le llegan al cerebro procedentes de los órganos de los sentidos, las directrices que él remite a éstos y las comunicaciones entre los miles de millones de neuronas que se asientan en el cerebro van todos vehiculados a través de señales eléctricas. El electroencefalograma capta y amplifica los campos eléctricos próximos a la superficie cerebral, lo cual permite al investigador fijar en lugares específicos los trastornos de la actividad eléctrica del cerebro.

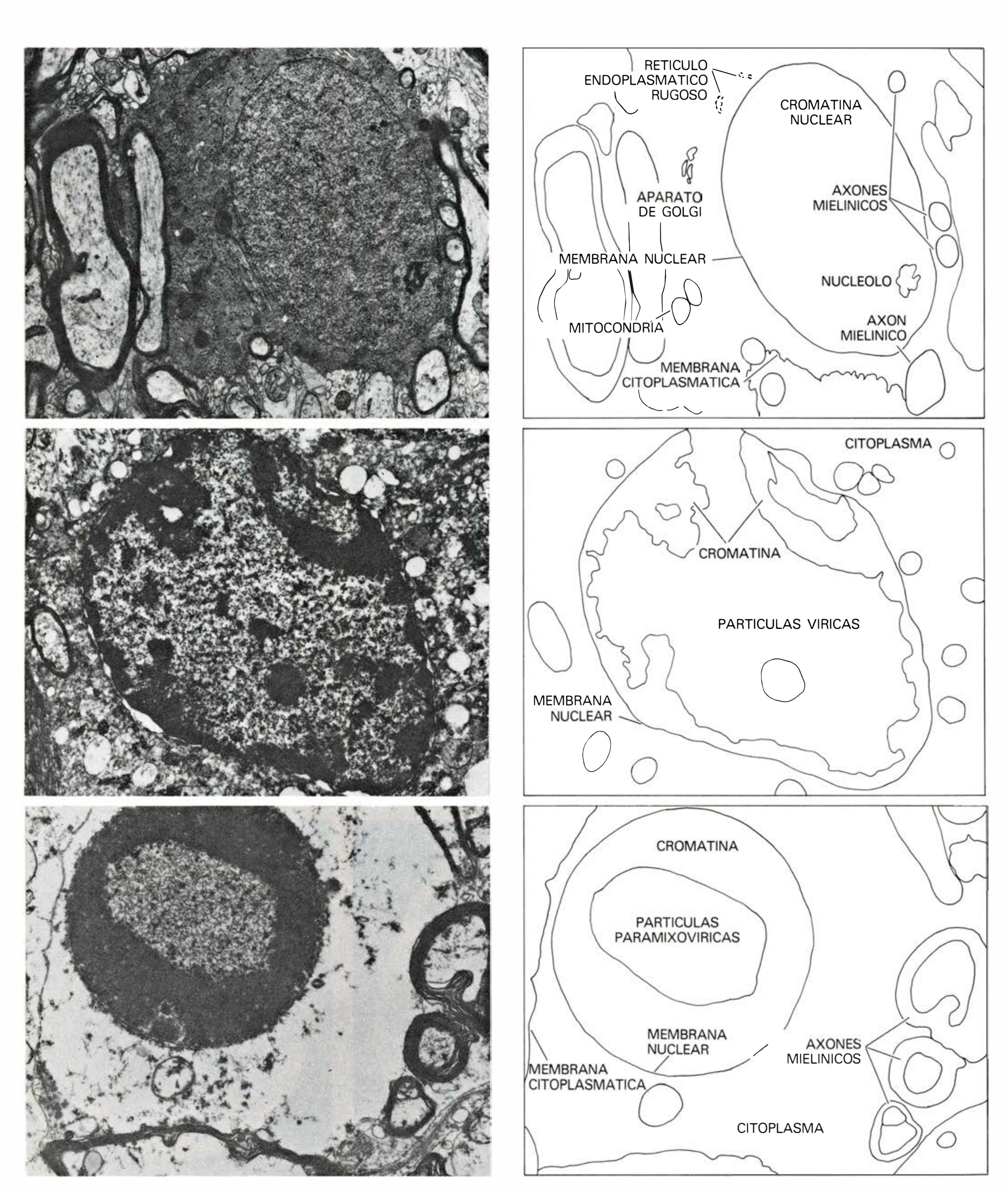
En las dos últimas décadas, los estudios sobre la función cerebral han ampliado su campo a los procesos químicos. Midiendo el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno y glucosa, puede deducirse el gasto energético del cerebro. El trabajo reciente de Niels A. Lassen, del Hospital Bispebjerg de Copenhague, y David H. Ingvar, de la Universidad de dicha ciudad, nos permite contemplar, en las imágenes del tubo de rayos catódicos, de qué forma la circulación sanguínea de diferentes zonas cerebrales cambia súbitamente en respuesta a ciertas actividades mentales específicas (piénsese, por ejemplo, en la lectura en voz alta o en silencio). Louis Sokoloff y sus colaboradores, del National Institute of Mental Health, han desarrollado técnicas para medir el metabolismo de la glucosa en cualquier punto del cerebro. La actividad funcional se halla en estrecha relación con el flujo sanguíneo y el consumo de glucosa; por esa razón, tales técnicas son idóneas para cartografiar la actividad funcional de los componentes cerebrales.

A nivel de neuronas, los trastornos cerebrales pueden seguirse de procesos químicos anómalos que intervienen en las sinapsis entre células nerviosas. Las alteraciones en la síntesis, liberación o inactivación de un transmisor químico determinado, así como las alteraciones en la sensibilidad de los receptores postsinápticos del transmisor, pueden originar una perturbación sináptica. Disfunción esta que no necesita del acompañamiento de cambios morfológicos a ningún nivel, ni macroscópico ni microscópico. El avance reciente en el terreno de la histofluorescencia e inmunofluorescencia, técnicas que se emplean para teñir los transmisores específicos o sus enzimas, nos ha permitido corroborar y mensurar el efecto del transmisor en neuronas aisladas. Nuevas técnicas químicas que utilizan isótopos radiactivos pueden determinar el número y la sensibilidad de los receptores postsinápticos. Por último, la aparición de potentes instrumentos de análisis ha hecho factible el examen, en trazas casi infinitesimales de transmisores y metabolitos suyos, del líquido cerebral, líquido cerebroespinal, sangre y orina.

El correcto desarrollo de procesos mentales complejos como la percepción, el conocimiento, la pasión y el juicio precisa necesariamente que las sinapsis se lleven a cabo de un modo exacto y en perfecta sincronización. Esos procesos se ven alterados frecuentemente en las enfermedades mentales, de ahí que una comprensión más honda de los mismos



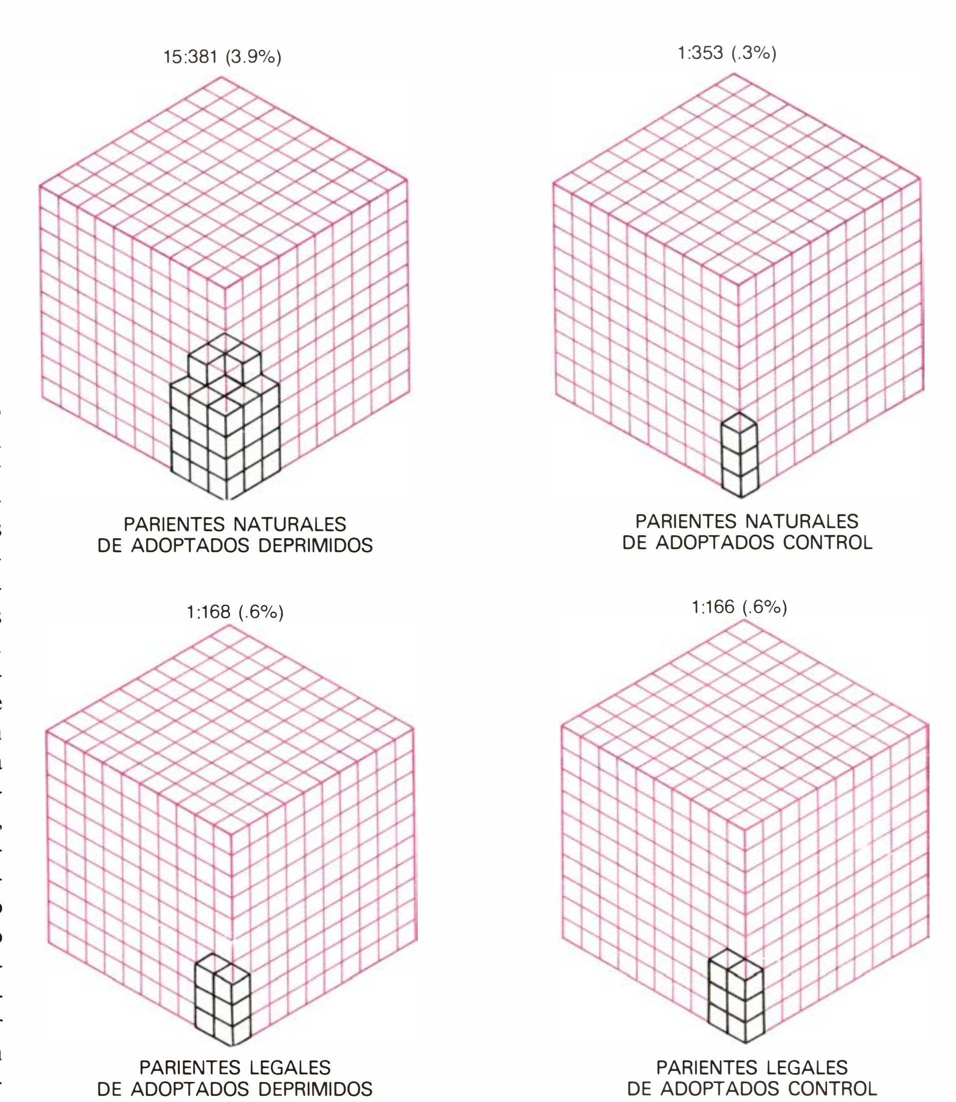
ANALISIS TAC (tomografía axial computada). Combina radiografías tomadas desde muchos ángulos diferentes para obtener una representación de las estructuras internas del cerebro vivo en sección transversal. La inyección de una solución de yoduro en el sistema venoso mejora el contraste entre las diferentes estructuras que aparecen en la placa. En las placas *a* y *b* no se necesitó yoduro para resaltar un denso coágulo de sangre fresca entre el cerebro y el cráneo. La hemorragia fue ocasionada por un golpe en esa zona del cráneo. Diagonalmente opuesto al coágulo hay una somera acumulación de sangre en la superficie del cerebro o en su inmediato interior. La acumulación resultó de una herida de "contragolpe" contra el cerebro en el lado opuesto. Los ventrículos (*centro*) se comprimieron por hinchazón de ambas mitades del cerebro. En la placa *c*, el yoduro resaltó un tumor (*centro inferior*) de un paciente que sufría de metástasis cancerosa. A la derecha del nódulo del tumor hay una vena normal, que se manifiesta merced a que su sangre está enriquecida con yoduro. Los ventrículos han sido desplazados por hinchazón de los tejidos circundantes al tumor. En la placa *d* se ve bastante borroso un meningioma (tumor benigno) sin yoduro. En el interior del tumor se observa un pequeño islote de calcio. La hiperostosis, una acumulación de hueso próximo al tumor, es típica del meningioma. En la placa *e*, el yoduro permite ver mucho más claramente el tumor. La fina línea blanca que atraviesa el tumor se generó por el aparato de análisis con el fin de obtener mediciones. En las placas *f* y *g* se puede ver apenas un tumor maligno (*centro*) sin la ayuda del yoduro, pero en las placas *h* e *i*, sacadas con yoduro, se presenta claramente como una zona moteada. Los ventrículos han quedado desplazados y mellados. En la placa *f* una glándula pineal calcificada (*centro*) también ha sufrido un ligero desplazamiento. Las zonas blancas en forma de anillo resaltadas por el yoduro son características de los tumores malignos. Las nueve placas TAC se publican por cortesía de Fred J. Hodges III, de la Facultad de Medicina de la Johns Hopkins. (El método TAC acaba de ser premiado con el Nobel.)



CELULA DE NEUROGLIA: fabrica y mantiene la capa adiposa de mielina que envuelve los axones del sistema nervioso central. La célula de neuroglía puede estar implicada en las enfermedades cerebrales. En el extremo superior izquierdo hay una microfotografía electrónica de una célula de neuroglía normal; se trata de una célula relativamente oscura con orgánulos intracelulares agrupados densamente, y entre los que se aprecian mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso y un aparato de Golgi bien definido. En el extremo superior derecho se cartografían los orgánulos. En esta célula normal, la cromatina, que contiene el material genético, está dispersada homogéneamente por todo el núcleo. En la periferia de la célula hay partes de varios axones mielínicos; la mielina es una extensión directa de la membrana citoplasmática especializada de la célula de neuroglía. La ilustración intermedia de la izquierda es de una célula de neuroglía de paciente aquejado de leucemia linfocítica crónica. Los orgánulos celulares están muy desplazados. La célula, incrustada en un tejido extraído de autopsia, tiene un núcleo agrandado y desplazado, la cromatina condensada y numerosas partículas víricas que estaban destruyendo la célula. Ello explica que no se conservara ya la mielina de los axones. La progresiva desmielinización de las principales vías nerviosas da lugar a los síntomas de la enfermedad. Unos cuatro meses antes de que el paciente muriera, había manifestado un descenso en la visión (que progresivamente le llevó a la ceguera en su campo visual izquierdo), incapacidad de reconocer rostros y leer. En su fase postrera sufrió ceguera absoluta, ligera confusión y disfunción motora bilateral. En la parte inferior izquierda hay una célula de neuroglía, procedente de un tejido extraído de la autopsia de paciente con panencefalitis esclerosante subaguda. Aquí los orgánulos individuales de la célula de neuroglía no se pueden distinguir, aunque los axones mielínicos adyacentes todavía se reconocen. La cromatina está agrupada y desplazada por características partículas del paramixovirus. Las microfotografías electrónicas fueron tomadas por Jerry S. Wolinsky, de la Universidad Johns Hopkins.

nos facilitará el desentrañamiento del misterio que envuelve a los trastornos cerebrales. La aplicación de las nuevas técnicas mencionadas para el estudio de la química de la sinapsis a ciertas enfermedades mentales (esquizofrenia y psicosis maniacodepresivas, entre otras) es muy reciente. Tengo para mí que esos instrumentos de que dispone la investigación harán por la psiquiatría lo que las viejas técnicas y metodologías hicieron por la neurología.

Los procesos patológicos del cerebro pueden tener su raíz en una amplia gama de factores causales, próximos y remotos; se les suele clasificar en hereditarios y ambientales. Puesto que todos los rasgos de un organismo vivo dependen, en última instancia, de una compleja interacción de influencias genéticas y ambientales, quizás alguien piense en la futilidad de su separación. Pero podemos diferenciarlas y observar hasta qué punto incide en cada grupo la variación de un rasgo particular. Verbigracia, la capacidad de lenguaje postula un mecanismo cerebral altamente desarrollado, mecanismo que con toda claridad depende de factores genéticos. Pero el lenguaje particular que un sujeto habla no está determinado genéticamente, sino que puede explicarse, casi en su totalidad, por factores ambientales que se resumen en la integración cultural. Por otro lado, defectos genéticos que atañen al cerebro requieren condiciones específicas de índole dietética para que se manifiesten. Si esas condiciones fueran omnipresentes, la razón de variación entre el individuo normal y el anormal se debería a factores hereditarios; y, por consiguiente, el trastorno en cuestión se clasificaría como enfermedad genética. Obviamente, no podemos categorizar con tanta facilidad la mayoría de los rasgos humanos. Todo parece, por contra, que se instalan en algún punto del trecho que media entre ambos polos extremos.



MAYOR INCIDENCIA DE SUICIDIOS entre parientes naturales de individuos adoptados que sufrían depresiones, en comparación con la incidencia entre parientes adoptivos y parientes de adoptados control que no tenían enfermedad mental. Del cotejo de las tres muestras se deduce la existencia de factores genéticos en el suicidio. Cada proporción muestra el número de parientes que se suicidaron con respecto al número total de parientes. Los datos provienen de un estudio realizado por el autor, junto con David Rosenthal, del National Institute of Mental Health, Fini Schulsinger, de la Universidad de Copenhague, y Paul H. Wender, de la Universidad de Utah. (La ilustración es de Ilil Arbel.)

Los genes codifican, o determinan, las secuencias de aminoácidos que forman las proteínas. Estas moléculas proteicas, sintetizadas en lugares y momentos específicos, se ofrecen como materiales estructurales y como enzimas catalizadores a cuyo cargo corre el desarrollo y funcionamiento del cerebro. Se sabe que muchas alteraciones del sistema nervioso central, en particular las que dan lugar a retrasos mentales, tienen un origen genético. Así, la fenilcetonuria y la galactosemia se deben a deficiencias enzimáticas genéticamente determinadas. En ambas enfermedades, una deficiencia enzimática vuelve tóxico un componente de la dieta que normalmente es beneficioso. El niño que nace con fenilcetonuria carece de un enzima: la fenilalanina hidroxilasa; esta proteína tiene por misión metabolizar la fenilalanina en el cuerpo. Resulta así que el pequeño irá acumulando cantidades excesivas de ese esencial aminoácido en la sangre y en los tejidos, lo que bloqueará el desarrollo y funcionamiento normales del cerebro.

Si la enfermedad congénita es la galactosemia, el niño no presentará ninguna anormalidad al nacer, pero a los pocos días, o semanas quizá, de alimentarse con leche, el pequeño desarrolla una anorexia, acompañada de vómitos y falta de crecimiento, que pueden provocarle la muerte por agotamiento e inanición. Si no se les trata a tiempo, y logran sobrevivir, padecen frecuentemente retraso mental y crecen muy poco. La galactosemia viene causada por la ausencia de un enzima esencial para el posterior metabolismo del azúcar galactosa, que se va acumulando en concentraciones anormales. Los efectos deletéreos de esas enfermedades pueden eliminarse interviniendo en el medio, es decir, suprimiendo de la dieta la sustancia dañina (fenilalanina y galactosa), por lo menos durante la infancia, período en que el cerebro crece y se desarrolla más.

Algunos trastornos genéticos se hallan ligados al sexo. El síndrome de Lesch-Nyhan, que se caracteriza por movimientos incontrolados y sin sentido, retraso mental y comportamiento psicótico y autodestructor, es resultado también de una deficiencia enzimática. Y ésta se debe a un gen que falta o se halla defectuoso en el cromosoma X. El trastorno afecta sólo a los varones, porque sólo tienen un cromosoma X. (En las mujeres, que poseen dos cromosomas X, si el gen alterado o ausente sólo se presenta en un cromosoma sexual, no

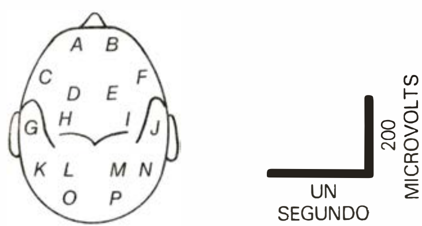
se manifiesta morfológicamente porque hay otro gen normal en el otro cromosoma sexual.)

Las enfermedades cerebrales pueden deberse, también, a cartas de más. Esto es, no sólo tienen su raíz en deficiencias sino que pueden tenerla en sobreabundancia de material genético. La presencia de cromosomas X o Y supernumerarios está asociada con síndromes que producen leves trastornos intelectuales y de la personalidad. En el síndrome de Down, que afecta a uno de cada 700 niños recién nacidos, hay un cromosoma supernumerario, el número 21. Los niños que nacen con esa anomalía sufren un retraso en el desarrollo físico y mental.

Los trastornos genéticos no se manifiestan necesariamente al nacer. Por ejemplo, los síntomas de la corea de Huntington, que se caracterizan por movimientos incontrolados y deterioro de la integridad mental, aparecen por vez primera entre los 30 y los 50 años. La afección, que depende casi en su totalidad de un gen dominante, produce una atrofia generalizada del cuerpo estriado del cerebro y una degeneración de las neuronas del núcleo caudado, de otros núcleos nerviosos internos y de la corteza cerebral frontal.

Linus Pauling propuso, en 1968, que las diferencias en las necesidades vitamínicas de los individuos se hallan determinadas genéticamente. Y llegó a sugerir que esas diferencias cuantitativas podían acarrear trastornos del sistema nervioso central, cerebro incluido. La hipótesis encontraba su explicación en varios síndromes extraños infantiles de tipo nervioso; en éstos, la incapacidad, genéticamente determinada, por absorber o procesar una vitamina particular creaba una severa deficiencia vitamínica que

AC
CG
GK
KO
BF
FJ
JN
NP
DH
HL
LO
EI
IM



ELECTROENCEFALOGRAMA DE UN EPILEPTICO (*color*). Muestra la actividad eléctrica normal del cerebro hasta el inicio de un ataque localizado aproximadamente en el punto medio del registro en color. La primera mitad del registro en color se asemeja al electroencefalograma (*negro*) de una persona que no padece epilepsias. Cada registro muestra cómo el potencial entre dos zonas de la cabeza (designadas con dos letras que corresponden a las áreas del diagrama de la cabeza) cambiaba con el tiempo. Debajo de las curvas hay una gráfica de calibración con el eje horizontal representando un segundo y el vertical 200 microvolt. Los registros fueron proporcionados por Robert R. Young, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. No se conoce todavía bien la causa de la epilepsia.

perjudicaba al sistema nervioso central. Esos síntomas podían tratarse con resultados satisfactorios administrando dosis elevadas de la vitamina específicamente involucrada. Pauling sugirió que dicho mecanismo podía constituir la causa de la esquizofrenia, pero no existen pruebas claras de que un incremento en la necesidad de cualquier vitamina sea típico de esa enfermedad.

Las principales psicosis, entre las que debemos contar a la esquizofrenia y los trastornos afectivos, son, con mucho, más frecuentes que las enfermedades mencionadas más arriba. En las psicosis, parece ser que los factores genéticos tienen mucho que ver, por más que sus consecuencias biológicas no se hayan descubierto todavía, mientras que sí lo han sido las de numerosas otras enfermedades cerebrales. Desde que se describieron por vez primera, hace ahora un siglo, la esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva, se supo que solían darse en miembros de la misma familia. Aproximadamente un diez por ciento de los padres, hermanos e hijos del paciente sufren el mismo trastorno. Argumento que valió para describirlas en un contexto hereditario.

Pero una misma familia comparte tanto influencias del medio como influencias genéticas. Y el puro hecho de que una enfermedad se presente entre parientes no dice gran cosa acerca de su etiología. La pelagra, enfermedad causada por la deficiencia de una vitamina y que en los primeros decenios del siglo XX atacó al diez por ciento de los enfermos mentales estadounidenses, iba también por familias. Y por la misma regla de tres se supuso que era congénita. Pero en 1915, Joseph Goldberger, del Public Health Service, demostró que la causa principal de la pelagra era una grave deficiencia en la dieta de la vitamina B niacina. Puesto que los miembros de una misma familia suelen seguir el mismo régimen alimentario, la enfermedad tendía a manifestarse entre individuos emparentados. Se ha logrado erradicar prácticamente la pelagra controlando la dieta.

Las pruebas en pro de una etiología genética para la esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva proceden de la investigación sobre la incidencia de esos trastornos en mellizos idénticos (quienes comparten todos sus genes) y mellizos fraternos (quienes comparten la mitad aproximada de los genes). En mellizos idénticos, ambos trastornos se presentan con un elevado nivel de concordancia (casi el 50 por ciento), mientras que en mellizos fraternos la tasa (que ronda el 10 por ciento) no diverge de la que ostentan el resto de los hermanos. Los estudios más recientes se han centrado en individuos adoptados, cuyo patrimonio genético puede seguirse a través de sus familiares naturales y cuyas influencias ambientales cabe analizarlas gracias a sus padres legales.

Esos trabajos señalan que la esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva ocurren entre familiares naturales y no entre los adoptivos. La tasa de enfermedades mentales en la muestra de los padres legales que viven con el enfermo adoptado es la misma que la tasa de la población general. Este descubrimiento, unido a una mayor frecuencia entre mellizos idénticos, destaca la importancia de los factores genéticos de la esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva, sin que ello implique que ciertos factores del medio no incidan significativamente en la etiología. Puesto que los genes sólo pueden manifestarse a través de mecanismos bioquímicos, la importancia de los factores hereditarios en las enfermedades mentales constituye una prueba sólida de la existencia de sustratos bioquímicos subyacentes a tales trastornos, a pesar de que esos sustratos no se hayan conseguido descifrar específicamente.

Los estudios con familias naturales y adoptivas sugieren asimismo la presencia de un factor genético determinante en el alcoholismo crónico, donde un factor ambiental (el propio alcohol) tiene un indiscutible papel, y en el suicidio, en el que concurren indudablemente muchas presiones del medio. Los factores genéticos subyacentes a esos trastornos pueden dar razón del por qué no todos los individuos expuestos al consumo de alcohol se hacen adictos y por qué sólo algunos de los que atraviesan situaciones desesperadas optan por el suicidio.

Todos los factores etiológicos que no sean hereditarios son ambientales. Sentada esa premisa, se desprende que las causas de origen ambiental cubren un amplio margen de influencias que difieren en la calidad, la intensidad y en el número de veces en que inciden a lo largo de la vida del sujeto. Estos factores entran en escena por primera vez en el entorno uterino. Durante la compleja metamorfosis desde el óvulo fertilizado hasta el recién nacido, operan procesos físicos y químicos en cada fase para dar paso a la expresión del programa genético. Cualquier tipo de deficiencia y trastorno podrá interferir la correcta consecución de esa expresión, e impedir, por tanto, el desarrollo normal del sistema nervioso central.

Muchas formas de parálisis cerebral y retraso mental tienen su origen en anormalidades del entorno fetal o en el proceso de nacimiento. Si la rubeola y el sarampión se transmiten de la madre al feto en el primer trimestre de embarazo, pueden causar retraso mental y quizás autismo infantil. Si el citomegalovirus, que entre adultos es bastante común y generalmente inocuo, infecta el cerebro de un feto, puede producir sordera e inteligencia subnormal. La ictericia nuclear, un tipo de ictericia fetal que resulta de la incompatibilidad Rh entre la madre y el feto, puede provocar pérdida de audición, parálisis cerebral y retraso mental, aunque la incidencia de tales complicaciones se ha reducido mucho mediante el diagnóstico precoz y la intervención profiláctica. Se ha demostrado que las disfunciones hormonales de la madre y el uso de ciertos medicamentos y otras sustancias extrañas originan anormalidades en el feto. Cabe también la probabilidad de que una grave malnutrición o ingestión de alcohol y otras toxinas por parte de la madre entorpezca el desarrollo normal del cerebro del feto.

Las infecciones bacterianas concurren como causa destacada de trastornos cerebrales en todas las fases de la vida, si bien el control de las mismas por los antibióticos ha erradicado casi totalmente muchas enfermedades graves, cuales son los casos de la paresia general, o locura extrema, de origen sifilítico y la casi siempre fatal meningitis, o inflamación de las membranas que rodean al cerebro, que resultan de la tuberculosis y otras infecciones bacterianas.

Las enfermedades víricas no pueden tratarse con tanta eficacia como las bacterianas; y así, la encefalitis aguda, cuyo proceso suele ser fatal, se asocia con frecuencia con enfermedades víricas, verbigracia: con el sarampión, las paperas, la gripe y el herpes. La poliomielitis, una infección de las neuronas motoras, es una enfermedad vírica del sistema nervioso central ya casi completamente erradicada merced al desarrollo generalizado de vacunas eficaces. La epidemia de gripe que azotó al mundo en 1918 arrastró secuelas en sus pacientes, quienes desarrollaron gradualmente una forma de enfermedad de Parkinson, caracterizada por una grave disfunción del control motor. La cepa del virus de la gripe tenía especial predilección por invadir el sistema extrapiramidal del cerebro; por lo que se ve, constituye el primer ejemplo registrado de infección vírica del sistema nervioso que se mantiene aletargado durante años antes de desencadenar sus efectos deletéreos.

Ultimamente se han descrito trastornos cerebrales cuya causa se ha asignado a infecciones del sistema nervioso por parte de virus aletargados o lentos. Por ejemplo, el kuru es una enfermedad nerviosa de desarrollo lento circunscrita a una pequeña tribu de Nueva Guinea. Se presenta en familias. Por lo que se la supuso congénita, hasta que D. Carleton Gajdusek, de los National Institutes of Health, estableció su etiología vírica al demostrar que, inoculando tejido cerebral de individuos afectados en chimpancés, éstos desarrollaban el mal.

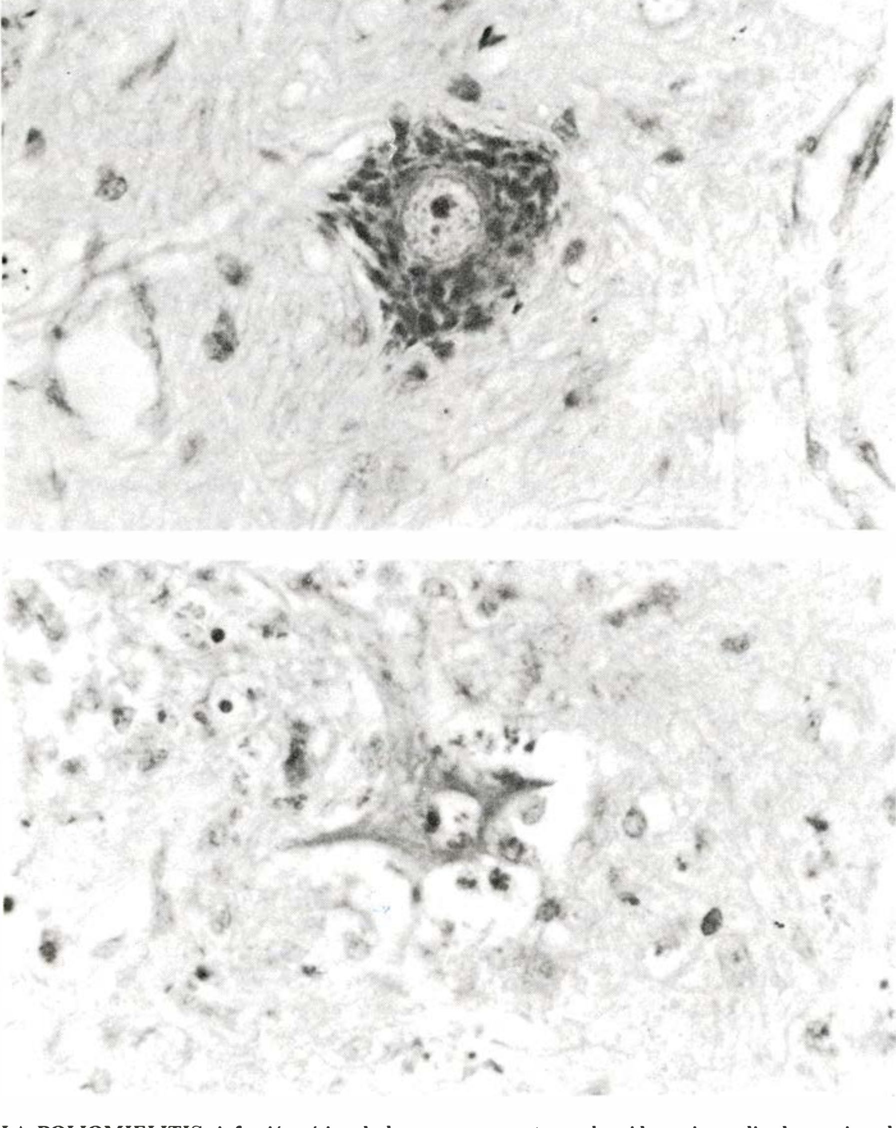
La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, extraña demencia de adultos, es otro trastorno de progresión lenta con origen vírico. La enfermedad de Alzheimer, tipo de demencia senil mucho más común, recuerda a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en muchas de sus características clínicas y neuropatológicas. Varios laboratorios están investigando la posibilidad de que el responsable de la enfermedad de Alzheimer sea un agente vírico. Herpes y citomegalovirus son ejemplos de otros tantos virus que pueden permanecer aletargados en el sistema nervioso durante años antes de producir síntomas neurológicos o mentales. También hay pruebas de que algunas formas de esquizofrenia acusen un origen vírico.

La historia de la psiquiatría y la neurología proporciona numerosos casos de enfermedades cerebrales causadas por tóxicos químicos. El Sombrerero Loco no fue un personaje salido de la feraz imaginación de Lewis Carroll sino una víctima de ficción de una enfermedad profesional extendida en los siglos XVIII y XIX. Los fabricantes de sombreros que estaban expuestos diariamente al mercurio utilizado en la preparación del fieltro sufrían psicosis tóxicas. Se sabe que otros metales pesados alteran también el sistema nervioso. El manganeso causa un tipo de enfermedad de Parkinson y el plomo produce perturbaciones de los nervios periféricos y en el cerebro. El envenenamiento infantil por plomo (fundamentalmente debido a la ingestión de pintura compuesta de plomo) puede dar lugar a un comportamiento anormal y dificultad en el aprendizaje.

En la Edad Media el pan hecho con centeno infectado con cornezuelo del centeno, que es un hongo parasitario del mismo, era el responsable de epidemias de locura. Hoy sabemos que este parásito vegetal contiene varios alcaloides con fortísima incidencia en el sistema nervioso. El poderoso alucinógeno LSD es un derivado sintético de uno de ellos.

Además de los venenos exógenos y los medicamentos, las sustancias endógenas fabricadas en el organismo a raíz de alguna enfermedad pueden intoxicar el cerebro. La diabetes no tratada y los graves e irreversibles trastornos de los riñones y del hígado pueden dar lugar a la producción de sustancias tóxicas que causen confusión, delirio, y, finalmente, coma. La porfiria es una extraña enfermedad metabólica de origen genético, en la cual la acumulación de porfirinas obstruye el desarrollo de los procesos mentales. La locura del rey Jorge III se atribuyó a la porfiria.

Los procesos inmunitarios defienden al organismo contra la infección; pero las respuestas inmunológicas fallan a veces, presentándose entonces una pluralidad de trastornos, algunos de los cuales atañen al cerebro. Las enfermedades alérgicas (el asma y la fiebre del heno, por ejemplo) son, entre las inmunológicas, las más comunes. La raíz de trastornos tales como la artritis reumática, el lupus eritematoso y otras enfermedades del colágeno se halla en una respuesta inmunológica deficiente que se vuelve contra los tejidos normales. Tales procesos autoinmunológicos han sido invocados como la razón última a propósito de una enfermedad neuropsiquiátrica: la miastenia grave, severo trastorno neuromuscular que se caracteriza por fatiga muscular esporádica y debilidad. La enfermedad invade las uniones neuromusculares, donde el trasmisor acetilcolina se libera y actúa en los receptores de las membranas de las células musculares al objeto de desencadenar la contracción muscular. Estudios recientes indican que, en esta enfermedad, cierto proceso autoinmunológico altera la función del receptor y reduce la eficacia de la unión neuromuscular. Cabe pensar asimismo en un proceso autoin-



LA POLIOMIELITIS, infección vírica de las neuronas motoras, ha sido casi erradicada gracias al desarrollo de las vacunas. En la microfotografía electrónica superior aparece una célula normal de asta anterior de la médula espinal de un mono rhesus; se caracteriza por grandes cuerpos de Nissl en el citoplasma, núcleo localizado centralmente y cromatina dispersa. En la microfotografía inferior se ofrece una célula de asta anterior de un mono en una fase tardía de poliomielitis. La célula está irreversiblemente dañada. Las microfotografías fueron obtenidas por David Bodian, de Johns Hopkins.

munológico como en el responsable de la esclerosis múltiple. Las pruebas nos las ofrece un tipo de enfermedad autoinmunológica provocada en animales de laboratorio, denominada encefalomielitis alérgica experimental, que recuerda a la esclerosis múltiple en sus síntomas de comportamiento y en su neuropatología.

Pero las enfermedades cerebrales predominantes se deben a deficiencias en la irrigación sanguínea. Los requerimientos energéticos del cerebro están entre los más elevados del cuerpo, pues necesitan un quinto del gasto cardíaco de sangre y un quinto del oxígeno consumido por todo el cuerpo en situación de reposo. Aunque extraños defectos congénitos pueden alterar el sistema vascular del cerebro, la perturbación más común es la ateroesclerosis, enfermedad de los vasos sanguíneos de la que no se sabe mucho, que puede afectar al corazón, los riñones, las extremidades y el cerebro. La ateroesclerosis, en su desarrollo, estrecha el lumen del vaso y causa trombosis de la sangre en éste, lo cual produce una gradual o repentina disminución del aporte sanguíneo a un área del cerebro y, por consiguiente, un funcionamiento anormal de dicha región. La pared de un vaso ateroesclerótico puede romperse, provocando una hemorragia cerebral. Los síntomas de la trombosis, o hemorragia cerebral, varían mucho según las zonas y los procesos cerebrales afectados. Algunos efectos de la hemorragia son consecuencia de la presión, que actúa oponiéndose al flujo sanguíneo, desplazando y distorsionando la compleja estructura del cerebro. Los tumores y las heridas cefálicas pueden actuar de la misma manera.

La epilepsia, caracterizada por la descarga simultánea y rítmica de muchas neuronas, es una enfermedad neuropsiquiátrica cuyas causas primarias e inmediatas son aún bastante desconocidas. El origen de un tipo de epilepsia se le ha atribuido a una cicatriz (por lo general en la superficie del cerebro), fruto de una infección o herida. El tejido cicatrizado actúa como un foco de actividad eléctrica anormal, que se extiende por un amplio campo en las neuronas normales adyacentes. Sin embargo, en la mayoría de los tipos de epilepsia no se han hallado cicatrices u otras lesiones, lo que contribuye a demostrar que el defecto es de tipo químico, y en el que se hallan implicados uno o varios trasmisores, en particular el GABA (ácido gamma-amino butírico), principal transmisor de tipo inhibidor del sistema nervioso central.

Seguimos sin saber la etiología de las principales psicosis (esquizofrenia y psicosis maniacodepresiva). En su manifestación clásica y aguda pueden parecer enfermedades cerebrales. Los síntomas uno a uno o bien la totalidad del síndrome de una enfermedad psiquiátrica pueden observarse a veces en las primeras fases de ciertas enfermedades nerviosas como la corea de Huntington.

La dimensión química de la enfermedad mental queda, pues, firmemente apuntalada a partir de los estudios mencionados, investigaciones que destacan la importancia de los factores genéticos en la etiología de las principales psicosis. Los procesos bioquímicos a través de los que se expresan estos factores genéticos no se han establecido todavía, aunque se dispone de señales claras de que operan en ciertas sinapsis del cerebro. Los fármacos que actúan en el cerebro pueden aliviar los síntomas de la depresión, las manías y la esquizofrenia, pero también pueden provocarlos. Esos medicamentos actúan específicamente en los procesos sinápticos. Los fármacos que evitan que ciertos transmisores (dopamina, norepinefrina y serotonina) intervengan en las sinapsis causan depresiones, mientras que los medicamentos utilizados para tratar la depresión clínica tienden a aumentar la concentración de esos transmisores o facilitar su funcionamiento. La hipótesis de que ciertas formas de depresión resultan de una deficiencia de estos transmisores o de otros que interaccionan con ellos es plausible, y los estudios de los metabolitos en la orina y en el líquido cerebroespinal tienden a confirmarla.

Del mismo modo, todos los fármacos que se muestran eficaces en su acción contra los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, reducen la actividad de la dopamina en las sinapsis; por contra, la anfetamina, que da lugar a una psicosis tóxica que se asemeja a la esquizofrenia, incrementa la concentración de dopamina en esas sinapsis. Aunque no hay pruebas tajantes de que exista un exceso de dopamina en el cerebro de los esquizofrénicos, es posible que sí se vean otras condiciones allí que tendrían un efecto similar al producido por un exceso de dopamina, condiciones tales como una hipersensibilidad de los receptores de la dopamina o una deficiencia en la actividad de otro transmisor que normalmente se opone a la dopamina. Todos esos cabos sin atar están pidiendo una investigación más profunda. No cabe duda de que los factores psicológicos y sociales desempeñan un importante papel en estas enfermedades psiquiátricas. Todos admiten que tales influencias alteran las manifestaciones, intensidad, duración y curso de las enfermedades, y que en muchas situaciones

las pueden precipitar. Varias hipótesis plausibles han sugerido una posible interacción entre los factores ambientales y la predisposición biológica para la enfermedad mental. Las influencias ambientales que se supone intervienen en la etiología de la enfermedad mental van desde los factores psicológicos hasta las dificultades fisiológicas durante el período prenatal y lesiones de parto, pasando por enfermedades infecciosas y ciertas toxinas. Ese cúmulo de presiones tiene una distribución social diferente. La mayoría son comunes entre los grupos socioeconómicos menos privilegiados, debido al hacinamiento, falta de higiene y de tratamiento médico adecuado. Se sabe, por ejemplo, que la esquizofrenia tiene una incidencia doblemente mayor entre la gente pobre de los suburbios urbanos que en el resto de la población.

El tratamiento eficaz o la prevención de las enfermedades del cerebro depende fundamentalmente de nuestro estado de conocimiento de las mismas. Los efectos de un tumor o de un vaso sanguíneo esclerótico pueden a veces aliviarse con medidas correctivas, pero el tratamiento o la profilaxis más específicos de una enfermedad requiere la comprensión de los mecanismos fundamentales implicados. La enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas padecen unos 50.000 individuos al año en los Estados Unidos, es un buen ejemplo de cómo el conocimiento de los procesos neurobiológicos fundamentales causantes de una enfermedad particular pueden dar lugar a un método de tratamiento satisfactorio. La enfermedad de Parkinson consiste en un estado crónico progresivo que antes significaba la muerte o una grave incapacidad para sus víctimas. La enfermedad empieza con una agitación involuntaria de los brazos. El temblor irregular se extiende a las demás extremidades, cuello y mandíbula. La espalda se agarrota y los músculos se vuelven tan rígidos que el paciente anda arrastrando los pies de forma extraña. En las últimas fases de la enfermedad, el paciente tiene que guardar cama, es incapaz de andar o de alimentarse por sí mismo y de hablar debido a la parálisis facial.

Los estudios de Arvid Carlsson, de la Universidad de Göteborg, y Oleh Hornykiewicz, de la Universidad de Viena, revelaron que la causa de la enfermedad era una destrucción progresiva de las vías nerviosas tipificadas por el transmisor dopamina. Investigando, se encontró una deficiencia de dopamina en las sinapsis del cuerpo estriado, estructura próxima al centro del cerebro y que modula el movimiento.

Esta información capacitó a los investigadores para desarrollar un tratamiento eficaz. Se sabía que aunque la dopamina no atravesaba la membrana que separa la materia cerebral de la sangre, su precursor químico, la L-DOPA, lo hacía. Cuando la L-DOPA se administra oralmente, entra en el torrente sanguíneo desde el intestino y va al cerebro, donde es captado y convertido en dopamina. En ensayos clínicos con grandes dosis de L-DOPA, George C. Cotzias, del Brookhaven National Laboratory, encontró que los síntomas de la enfermedad se aliviaban considerablemente. Las dosis terapéuticas de L-DOPA son bastante elevadas (hasta 8.000 miligramos por día), por lo que muchos efectos secundarios indeseables tienen su explicación en la acción de la dopamina en otras partes del cuerpo. Recientemente se han desarrollado formas modificadas del tratamiento que comportan menos complicaciones colaterales.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson constituye uno de los mayores triunfos médicos que ha obtenido la investigación fundamental en bioquímica y neurología. Ocurre a veces que el azar nos ofrece un tratamiento eficaz antes de conocerse el mecanismo fundamental de una enfermedad cerebral. Tal fue el caso de los fármacos antidepresivos y antipsicóticos que iniciaron el desarrollo de la psicofarmacología, revolucionando el tratamiento de la enfermedad mental. El conocimiento de las acciones de estas medicinas en la sinapsis química facilita el desarrollo de fármacos más eficaces con menos efectos secundarios. La epilepsia, cuyas causas y mecanismos fundamentales seguimos sin conocer, se combate satisfactoriamente con Dilantin, medicamento que se descubrió en una búsqueda sistemática con técnicas electrofisiológicas.

A medida que la comprensión de una enfermedad aumentó con una investigación más profunda y mejor orientada y con el constante progreso de los conocimientos fundamentales, se desarrollaron nuevos tratamientos y métodos de prevención. Esa fue la historia de importantes enfermedades cerebrales, tales como la paresia general, poliomielitis, meningitis y ciertas clases de encefalitis, en las que la identificación del agente etiológico hizo posible la vacuna profiláctica y la terapia con antibióticos. Así ocurrió incluso antes con la pelagra. Cabe esperar que esto se repita con las enfermedades cerebrales envueltas todavía por el velo del misterio.

Ritmos eléctricos del cerebro e integración sensoriomotriz

El cerebro genera ritmos y se sirve de ellos para organizar la actividad motora en relación con la entrada sensorial. Cada ciclo sería como el tictac de un reloj que el sistema nervioso utilizaría para "contar" el tiempo

E. García Austt y W. Buño (Jr.)

El cerebro presenta en todos los vertebrados una actividad eléctrica incesante aun en condiciones de reposo, durante el sueño profundo o en situaciones de graves perturbaciones patológicas. La existencia de esta actividad es inherente a la vida; su desaparición es signo de muerte. Esta actividad se manifiesta en forma rítmica en determinadas circunstancias. El psiquiatra alemán Hans Berger, en los años 1924 y 1925, demostró que era posible registrar en el hombre la actividad eléctrica del cerebro a través del cuero cabelludo, observando además que, en estado de vigilia, en ausencia de estímulos sensoriales y de actividad psíquica importantes, el registro presentaba una notable actividad rítmica. A esta actividad eléctrica la llamó de un modo genérico electroencefalograma (EEG) y ritmo periódico, de frecuencia relativamente constante de 9-10 hertz, lo denominó α (alfa). Este descubrimiento, publicado algunos años más tarde, fue considerado con desconfianza, pues en aquella época resultaba difícil creer que el cerebro fuera capaz de generar una actividad rítmica. Sin embargo, en 1934 dos fisiólogos ingleses, Adrian y Mattews, confirmaron y precisaron este hallazgo. A partir de entonces, diversos autores describieron varios ritmos electroencefalográficos que se designan con distintas letras griegas. Aun cuando los ritmos cerebrales han sido motivo de preocupación para los neurofisiólogos –habiendo sido estudiados desde hace más de 40 años– su significación fisiológica, así como los mecanismos de su generación, permanecen oscuros.

Exceptuando los primates, que tienen un EEG comparable al del hombre, en los otros mamíferos no se observan ritmos similares. Los mamíferos inferiores presentan, por el contrario, otro ritmo periódico muy característico generado en el hipocampo, llamado ritmo θ (theta), descrito por Jung y Kornmüller en 1938 en el hipocampo del gato durante la estimulación sensorial. Green y Arduini, unos 15 años más tarde, establecieron que el ritmo hipocámpico de 4-7 hertz aparece cuando el animal está activo, y lo denominaron θ por ser de la misma frecuencia que el observado en el hombre en el curso del desarrollo y en ciertos estados de ansiedad.

En lo referente a las relaciones entre los distintos ritmos cerebrales y la conducta deben destacarse algunos hechos. El ritmo α disminuye de amplitud o desaparece cuando el nivel de atención, particularmente visual, aumenta. Otros ritmos que se registran en la región central (μ y β) disminuyen de amplitud o se bloquean por efecto de la actividad motora de los miembros contralaterales al hemisferio cerebral del cual se registra. Opuestamente a estos ritmos del hombre que disminuyen o desaparecen con la actividad, el ritmo θ se evidencia cuando el animal está activo en vigilia y también durante la fase activa del sueño (sueño paradójico), desapareciendo durante el reposo. Varios autores (en particular Vanderwolf y colaboradores) han encontrado relaciones entre el ritmo hipocámpico y los movimientos voluntarios, habiendo demostrado un aumento de la amplitud y la frecuencia del mismo durante éstos. Komisaruk ha indicado que algunos movimientos rítmicos, como el olfateo en la rata, tienden a ocurrir con mayor probabilidad durante cierta fase del ciclo θ. Estas investigaciones sugieren que el ritmo puede estar relacionado con el desarrollo temporal de un movimiento.

Este ritmo que acompaña a la actividad –que presenta amplitud y frecuencia muy constantes–, generado en una estructura bien definida, se presta como modelo general para el análisis de los ritmos cerebrales, así como para investigar su significado fisiológico. Nuestro grupo se ha dedicado al estudio del ritmo θ en los últimos 10 años, desde 1969 a 1973 en la Facultad de Medicina de Montevideo y desde esa fecha hasta el presente en el Centro Especial Ramón y Cajal en Madrid.

La conducta se organiza temporalmente en respuesta a estímulos externos o internos y se expresa fundamentalmente por la contracción de los músculos estriados esqueléticos, que determina actitudes posturales y/o movimientos. Toda conducta –y por tanto todo movimiento o postura– constituye un fenómeno complejo que requiere una activación secuencial precisa de diferentes músculos, que deberán, además, contraerse con una intensidad adecuada en cada instante. La organización temporal de esta actividad es decisiva, tanto en lo referente a la distribución espacial de la activación de los músculos involucrados, como a la intensidad de la contracción de cada uno de ellos. ¿De qué elementos dispone el sistema nervioso central (SNC) para apreciar el tiempo con la precisión necesaria en las contracciones musculares? Es lógico suponer que debería disponer de relojes que aumentarían y/o disminuirían periódicamente la excitabilidad de grupos de neuronas relacionadas con la generación del movimiento, permitiendo o impidiendo sus descargas.

Los candidatos que surgen naturalmente para actuar como relojes son los ritmos eléctricos que genera el cerebro y, en particular –por su presencia constante y notable regularidad durante la actividad motora de los mamíferos no antropoides–, el ritmo θ presente en el hipocampo, en el septum y en otras re-

giones del SNC. Así, cada ciclo de este ritmo actuaría como el tictac de un reloj, modulando la excitabilidad de las neuronas involucradas en la realización de un movimiento o una postura. También se supuso que frente a los estímulos que generan un comportamiento, es decir, una secuencia motora determinada, el reloj debería ponerse a cero o referenciarse para iniciar la cuenta y ordenar temporalmente la secuencia.

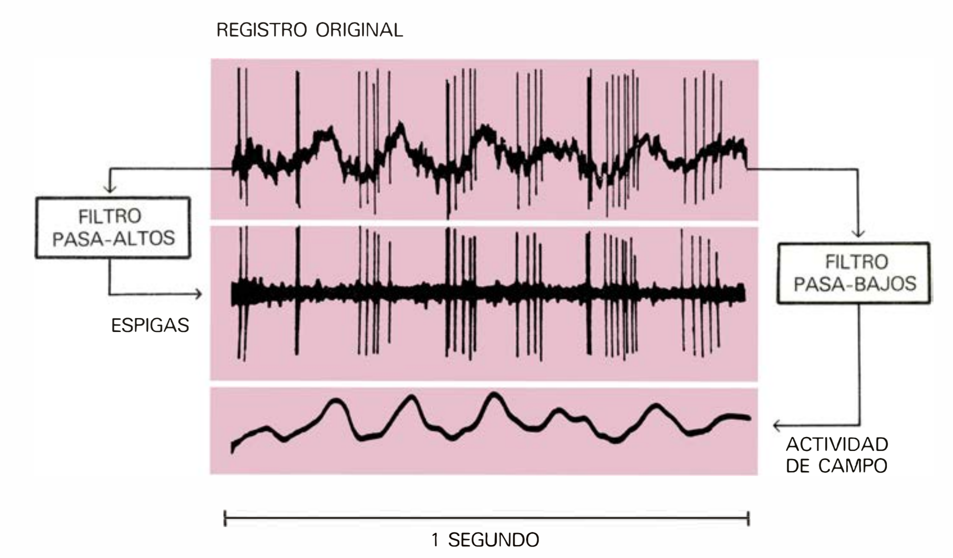
Nuestros experimentos se realizaron en la rata albina despierta en dos condiciones distintas: (*1*) en libertad, con electrodos implantados en forma permanente; y (*2*) inmovilizada por medio de drogas curarizantes, con anestesia local en las incisiones quirúrgicas y puntos de presión y mantenida con respiración artificial. En el primer modelo experimental estudiamos la relación entre el ritmo θ y algunos movimientos. En el segundo modelo, en el que se provocó un ritmo θ continuo inyectando fisostigmina (droga que activa las sinapsis colinérgicas) investigamos: (*a*) los tipos de descargas de neuronas del hipocampo y de otras zonas con él relacionadas, a efecto de caracterizar sus relaciones con el ritmo θ hipocámpico; (*b*) los efectos de la estimulación eléctrica de las vías hipocámpicas aferentes sobre el ritmo θ y la descarga de las neuronas hipocámpicas y septales, para establecer los cambios de esta actividad rítmica provocados por influjos originados en estructuras que están relacionadas con los mecanismos sensoriomotrices.

Para registrar la actividad eléctrica se utilizan dos tipos de electrodos: macroelectrodos, que registran la actividad generada en una población de neuronas, y microelectrodos –de unos pocos micrometros hasta centésimas de micrometro– que registran la actividad eléctrica de una neurona. Según la técnica que se utilice, se registrarán dos tipos de actividad eléctrica en los centros nerviosos: potenciales lentos, o de campo, y potenciales de acción de las neuronas. Los primeros se obtienen con macro o microelectrodos. Son potenciales lentos alternos, es decir, su polaridad varía alternativamente. El EEG constituye un ejemplo de los mismos. Los potenciales de acción representan la actividad eléctrica de una neurona y se registran sólo con microelectrodos. Estos registros pueden ser intracelulares o extracelulares. Cuando se penetra en el interior de una neurona, generalmente en el soma y por excepción en las dendritas, se registran sus potenciales sinápticos y sus potenciales de acción. Con un microelectrodo extracelular se registran los potenciales de acción de una neurona y la actividad de campo de la población neuronal próxima. Nosotros hemos estudiado la actividad neuronal con microelectrodos extracelulares, y la actividad de campo obtenida con los mismos o con macroelectrodos. Estos datos se obtuvieron del hipocampo dorsal, de los núcleos septales y de otras regiones del SNC relacionadas con ellos.

La información eléctricamente codificada en cada neurona se transmite en múltiples líneas formadas por sucesivas neuronas conectadas que conservan su autonomía espacial. En estas líneas la información posee significados diferentes por transcurrir y terminar en distintos lugares del SNC. Este utiliza así un código espacial recurriendo a diversas líneas previamente marcadas cuyo contenido informativo es diferente. Es como si se tratase de un gran tablero de señales en el que las luces que se encendieran procurasen una información distinta según la posición que ocuparan. Por otra parte, en cada neurona constituyente de una línea, la información se transmite utilizando códigos temporales. Las espigas constituyen la onda portadora de la información que está contenida en la magnitud de los intervalos que las separan y en las secuencias de los mismos. Existe una gradación continua de intervalos; es decir, pueden adquirir cualquier valor de los infinitos posibles, exceptuando los intervalos más breves que 0,5-1,0 milisegundos. Esta particularidad se debe al período refractario que sucede inmediatamente a la aparición de una espiga, durante el cual la excitabilidad disminuye considerablemente y, por tanto, la probabilidad de generación de una nueva espiga es muy baja o nula inmediatamente después de la primera.

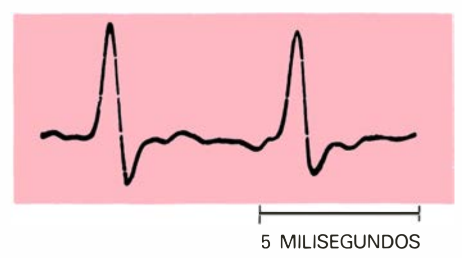
En el caso del modelo experimental de la rata inmovilizada nos hemos limitado al estudio de los códigos temporales y sus relaciones con el ritmo, centrando la atención en el hipocampo dorsal. Para caracterizar los intervalos y las configuraciones temporales de las descargas y los ritmos, es preciso recurrir al estudio estadístico. Por otra parte, es necesario estudiar la actividad neuronal durante períodos relativamente largos para poder establecer comparaciones significativas. En los ejemplos que se presentan en este trabajo se estudió la actividad durante 3 minutos. En estos tiempos relativamente largos que consideramos, la cantidad de datos puede ser muy elevada, lo que requiere el uso de ordenadores. Nos hemos servido de dos miniordenadores, PDP-12 y PDP-11, y hemos contado con la colaboración de P. Handler y J. Fuentes.

Como lo único que interesa en el procesamiento de la actividad unitaria son los intervalos y no la forma de las espigas, éstas se transforman en procesos puntuales del tiempo. Para ello se utiliza un generador de pulsos breves e iguales, que se dispara cuando las espigas llegan

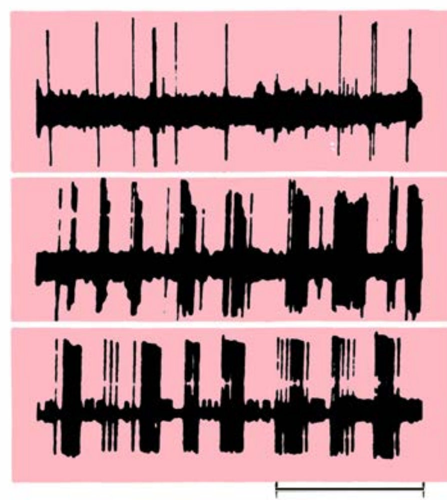


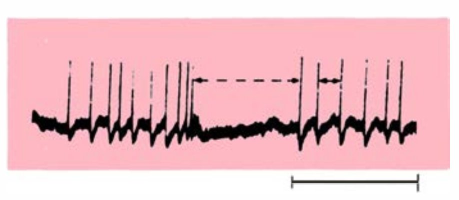
ACTIVIDAD ELECTRICA de campo y neuronal registrada en el hipocampo dorsal de la rata. En el trazado superior, obtenido con un microelectrodo extracelular, se observa la actividad de campo alterna constituida por oscilaciones rítmicas de la línea de base a una frecuencia de 6.5 hertz (ritmo θ), y la actividad de una neurona constituida por espigas asociadas en trenes que se visualizan como grupos de rayas verticales superpuestas a la actividad de campo. El mismo registro superior pasado a través de un filtro pasa-altos permite registrar las espigas en forma pura eliminando el ritmo lento y pasado por un filtro pasa-bajos evidencia sólo la actividad de campo. La neurona es rítmica o neurona θ (tipo 1) ya que se descarga en trenes a la frecuencia del ritmo θ. Existe una relación de fase relativamente constante entre el tren de espigas y el ritmo, pues el inicio coincide con el valle de cada ciclo. Pero existe una evidente variabilidad, por cuya razón es preciso un estudio estadístico para tipificar las descargas neuronales, el ritmo y sus relaciones mutuas. La actividad eléctrica de una población neuronal se registra con macroelectrodos.

ESPIGAS

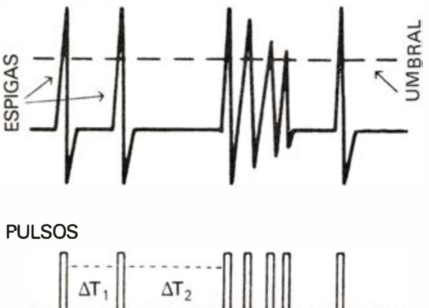


TIPOS DE DESCARGAS HIPOCAMPICAS





TRANSFORMACION EN PROCESOS PUNTUALES



TIPOS de descargas unitarias en el hipocampo. Arriba se muestran dos espigas de una unidad hipocámpica fotografiadas a alta velocidad. Como lo que interesa es la secuencia y no la forma, en general se fotografían a menor velocidad, de suerte que se superponen las ramas ascendentes y descendentes. Se registraron en el hipocampo tres tipos de descargas unitarias: arrítmicas sin trenes de espigas, arrítmicas en trenes y rítmicas en trenes, de arriba abajo. En el último trazado se indican con las flechas los dos tipos de intervalos en dos trenes desplegados, largos o intertrenes, y cortos o intratrenes. En el diagrama inferior se describe la técnica de transformación de las espigas en procesos puntuales por medio de una ventana de amplitud; cada vez que aquéllas sobrepasan cierto umbral que se fija, se disparan pulsos siempre iguales, con los cuales se alimenta de computador. Δt_1, Δt_2, etcétera, simbolizan los intervalos.

a cierto nivel de amplitud. Esta ventana de amplitud se fija en cada caso. Existen tipos de ventanas más complejas con dos niveles que permiten transformar en procesos puntuales dos espigas de distinta amplitud provenientes de dos unidades distintas y registradas con el mismo microelectrodo.

Un método relativamente simple para apreciar las características de la descarga de una neurona es el estudio de la distribución de los intervalos de primer orden. Se denomina así al tiempo que separa una espiga de la que le sucede o antecede inmediatamente. El histograma de intervalos de primer orden indica la probabilidad de ocurrencia de los diferentes intervalos de clase.

El histograma de intervalos no da información de la evolución de los intervalos en función del tiempo. Por ejemplo, si los intervalos de una neurona θ se barajan en el computador, la configuración temporal de la descarga se modifica totalmente y, sin embargo, el histograma no cambia, pues los intervalos siguen siendo los mismos. Por tanto, para caracterizar estadísticamente el curso temporal de las descargas es preciso recurrir a otros procedimientos, como el histograma de autocorrelación. Este es el histograma conjunto de todos los intervalos entre espigas, de primer orden, etcétera, de segundo orden, hasta el orden *n*-ésimo. El histograma de autocorrelación indica la probabilidad de descarga de la neurona (su frecuencia), durante un tiempo, antes y después de que ocurra una espiga de referencia.

Cuando se estudian pares de neuronas registradas simultáneamente, ya sea con el mismo microelectrodo y discriminadas por ventanas de amplitud, o con dos microelectrodos, para establecer estadísticamente la relación temporal que puede existir entre las descargas de ambas células y que indica una relación funcional entre ellas, es preciso recurrir al histograma de correlación cruzada. Este se construye de modo similar al de autocorrelación, pero en el tiempo 0 se toma como referencia la espiga de una neurona (N1) y se estudia la ocurrencia de las espigas de la otra neurona (N2), antes y después de esta referencia. Este histograma indica, pues, la probabilidad de descarga de una célula antes y después que se descargara la otra.

Un caso particular del histograma de correlación cruzada consiste en tomar como referencia el instante en que ocurre un estímulo aplicado al sistema nervioso y determinar cómo se descarga la neurona antes y después de ese acontecimiento. Este histograma se denomina histograma periestímulo porque expresa la probabilidad de descarga de la neurona antes y después, es decir, alrededor del estímulo. En realidad sus aplicaciones son más amplias, pues también pueden considerarse como referencias otros eventos: los movimientos o la actividad eléctrica generada por la contracción de un músculo (EMG).

En lo referente al análisis estadístico de la actividad de campo hemos utilizado tres formas de procesamiento: la función de autocorrelación, la función de correlación cruzada y el promedio. La actividad de campo es una señal analógica, es decir, cualquiera que sea su duración puede adquirir infinitos valores. Para su procesamiento en el ordenador digital es necesario elegir determinados valores y convertirlos en dígitos. De este modo se efectúa el muestreo de la señal en instantes determinados e igualmente espaciados en el tiempo, o sea, en instantes de muestreo. La inversa de estos intervalos es la frecuencia de muestreo.

La autocorrelación es una función matemática compleja que consiste básicamente en una doble promediación ponderada. La función de autocorrelación de una señal periódica es otra función periódica y del mismo período que la señal. La función de autocorrelación debe ser simétrica a ambos lados del tiempo 0 cuando la señal es estacionaria. Esta función, a diferencia del histograma de autocorrelación, es muy sensible a la no-estacionaridad, que se manifiesta por asimetrías. La función de correlación cruzada es una generalización del concepto de la función de autocorrelación para el caso de dos señales distintas, como serán, por ejemplo, la actividad de campo de dos zonas diferentes del hipocampo registradas simultáneamente. Esta función establece si existe relación temporal entre ambas señales y, en caso afirmativo, cuantifica el retardo o adelanto medio entre ambas.

El promedio se realiza dividiendo la señal muestreada en partes iguales denominadas épocas. Estas tienen una referencia temporal fija con determinado proceso puntual. Las épocas se ordenan con referencia a este proceso puntual y se realiza el promedio de cada uno de los valores muestreados. De esta forma, los valores que guardan una relación temporal fija con el suceso de referencia, y que constituyen la señal, no cambian mayormente, en tanto que aquellos valores que no tienen relación temporal con el suceso de referencia –que no interesan y se consideran como ruido– se reducen progresivamente en función de la raíz cuadrada del número de épocas.

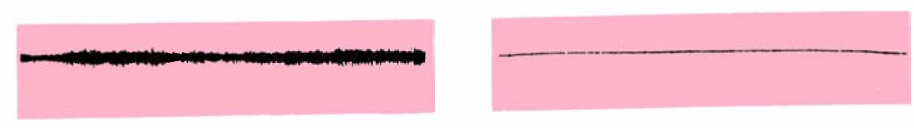
En realidad se trata de una correlación cruzada entre el proceso puntual y la actividad de campo. El promedio mejora así la relación señal/ruido permitiendo detectar una respuesta de baja amplitud oculta por el ruido en la épocas individuales. Nosotros utilizamos el promedio con distintos tipos de referencias: estímulos eléctricos en vías hipocámpicas aferentes, respuestas motoras y espigas. Llamaremos promedio al resultado obtenido en los dos primeros casos y correlación cruzada entre el ritmo y las espigas cuando se empleen las espigas como referencia.

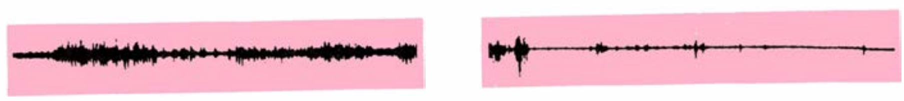
En colaboración con J. L. García Sánchez hemos estudiado la actividad de 650 neuronas en el hipocampo dorsal en presencia de ritmo θ en la rata inmovilizada. Por las características propias de las descargas neuronales y por sus relaciones temporales con el ritmo θ hemos caracterizado tres tipos de neuronas: (*a*) rítmicas a la frecuencia θ con correlación cruzada positiva con el ritmo, que denominaremos neuronas tipo 1 o neuronas $\overline{\theta}$; (*b*) no rítmicas con correlación cruzada positiva con el ritmo θ, neuronas $\overline{\theta}$ (no θ) tipo 2; y (*c*) no rítmicas sin relación temporal con el ritmo θ, neuronas θ tipo 3. Las neuronas θ se descargan siempre en trenes de espigas y las θ lo hacen en trenes o en forma aleatoria. Sin embargo, las neuronas tipo 2 tienen mayor tendencia a descargarse en trenes que las tipo 3.

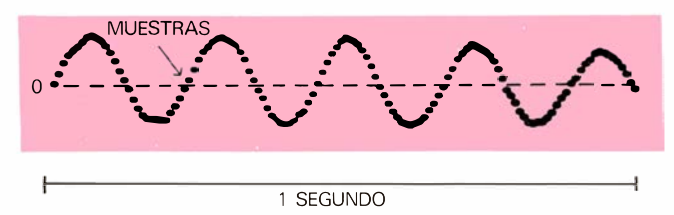
El hipocampo o formación hipocámpica es una estructura alargada y arqueada en forma de C incompleta cuya concavidad tiene una orientación rostral y medial, con un extremo septal o dorsal próximo al septum y al cuerpo calloso y otro temporal o ventral. Cajal considera tres estructuras en la formación hipocámpica: el hipocampo propio o asta de Ammon, la fascia dentada y el subículo. Los constituyentes principales del hipocampo propio son las células piramidales. En base a sus características morfológicas, Lorente de Nó dividió el hipocampo en 4 regiones que denominó CA 1-4. CA1 está formada por células piramidales de mediano tamaño y ocupa la porción más superficial o ventricular. CA3 está compuesta por pirámides gigantes; se distribuye en la región opuesta y profunda del hipocampo propio. CA2 es una región intermedia y CA4 se refiere a algunas pirámides dispersas, no alineadas, situadas en el híleo de la fascia dentada. Los axones de las pirámides se dirigen hacia la parte superficial del hipocampo (alveus) y desde allí cursan en dirección a la fimbria y al subículo. El axón de las pirámides de











RITMO θ hipocámpico en la rata libre. Se observa que el ritmo θ es mucho más regular y puro durante el sueño paradójico. La actividad muscular (EMG) de los músculos de la nuca se registra para establecer los períodos de sueño paradójico, durante los cuales desaparece totalmente. El EMG de los músculos del hocico se detectó para correlacionar los movimientos de olfateo con el ritmo. A esta velocidad de registro, y sin un estudio estadístico, es imposible apreciar si existe relación entre el θ y el EMG. En la parte inferior se presenta el ritmo θ muestreado. La separación de los puntos con respecto al valor 0 es proporcional al valor de los dígitos con los que se alimenta el computador para el procesamiento.

CA3 cerca de su origen da la colateral de Schaffer, que va a contactar con las dendritas de CA1. Lateralmente la parte superficial del hipocampo propio se continúa con la corteza entorrinal a través de una zona de transición, el área subicular. Los constituyentes principales de la fascia dentada son las células granulosas. Su axón sale por el híleo constituyendo las fibras musgosas que hacen sinapsis con las dendritas apicales de las pirámides de CA3. En sus dendritas terminan los axones de las pirámides del área entorrinal o fibras perforantes que atraviesan la fisura hipocámpica. Existe así un primer circuito intrahipocámpico. Todas las sinapsis de este circuito son de tipo excitador.

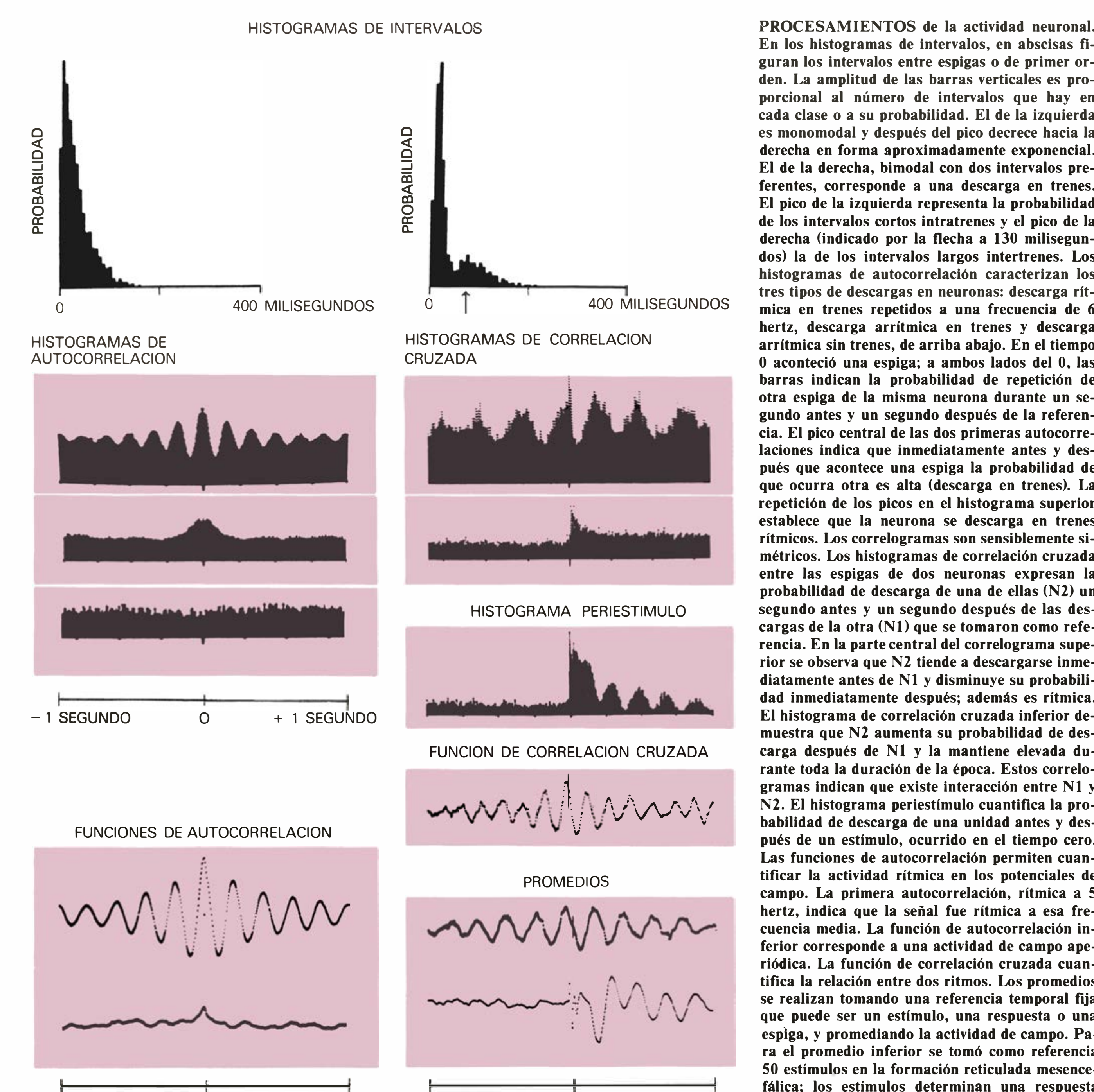
Las conexiones del hipocampo son extraordinariamente complejas. En esta región, como en cualquier otra del SNC, las posibilidades de conexión realizadas a través de sinapsis múltiples son muy diversas. Nuestros registros neuronales fueron realizados en la capa media de CA1, siendo muy probable que sean de células piramidales, dada la posición anatómica del microelectrodo y la mayor amplitud de las espigas seleccionadas, que se sabe corresponden a neuronas de mayor tamaño.

En 1970 nuestros colegas O. Macadar, J. Roig, M. Monti y R. Budelli estudiaron estadísticamente la correlación entre las descargas neuronales septales e hipocámpicas en diferentes estados funcionales al objeto de caracterizar la configuración temporal de las descargas, las relaciones mutuas entre neuronas, y entre éstas y la actividad de campo. Además de confirmar que la actividad rítmica del hipocampo depende de la descarga de las neuronas del septum medial, establecieron que esta descarga es primitiva e independiente del hipocampo, pues puede estar presente en ausencia de ritmo θ hipocámpico. En pre-

sencia de ritmo θ hipocámpico la duración de los trenes septales aumenta, lo que implica que, para que aparezca la actividad hipocámpica rítmica, es preciso que aumente el bombardeo septal rítmico. F. Morales, trabajando con el mismo grupo, estableció posteriormente, por medio de microelectrodos implantados en el septum medial, que en la rata libre durante la vigilia activa y el sueño paradójico –circunstancias en que aparece el ritmo θ hipocámpico– los trenes septales rítmicos están positivamente correlacionados con el ritmo, del mismo modo como aparece en la rata inmovilizada. Los mecanismos serían entonces similares en la vigilia y el sueño.

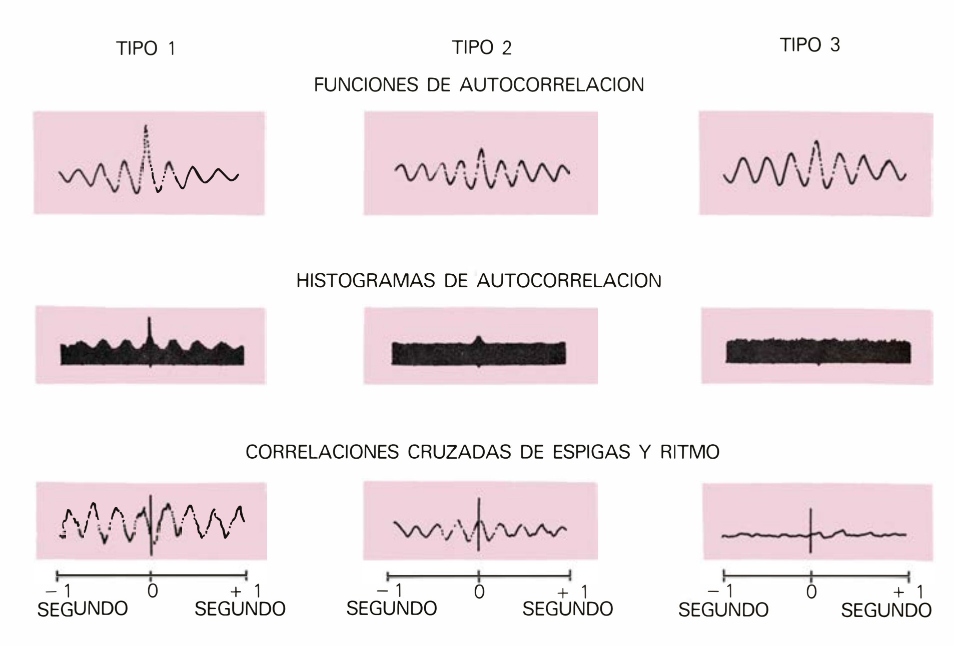
En otro grupo de experimentos realizados recientemente con J. M. Gaztelu, estudiamos las relaciones entre las neuronas septales e hipocámpicas. En primer lugar observamos que en la rata despierta e inmovilizada, en el septum medial se registran neuronas tipo 1, tipo 2 y tipo 3, pero estas últimas en proporción mucho menor (de alrededor del 10 por ciento) que en el hipocampo. Por consiguiente, durante el ritmo θ hipocámpico la gran mayoría de las neuronas septales son rítmicas y/o tienen alguna relación rítmica con el θ. Se trata de una diferencia importante con el hipocampo, donde aproximadamente el 40 por ciento de las neuronas no evidencian ninguna relación con el ritmo (tipo 3). Parece lógico que siendo el septum el marcapaso de la actividad θ, casi todas sus neuronas estén relacionadas con ésta.

Registramos simultáneamente la actividad de neuronas en el septum y el hipocampo dorsal por medio de dos microelectrodos. La actividad de campo septal obtenida con el microelectrodo es rítmica y a la misma frecuencia del



PROCESAMIENTOS de la actividad neuronal. En los histogramas de intervalos, en abscisas figuran los intervalos entre espigas o de primer orden. La amplitud de las barras verticales es proporcional al número de intervalos que hay en cada clase o a su probabilidad. El de la izquierda es monomodal y después del pico decrece hacia la derecha en forma aproximadamente exponencial. El de la derecha, bimodal con dos intervalos preferentes, corresponde a una descarga en trenes. El pico de la izquierda representa la probabilidad de los intervalos cortos intratrenes y el pico de la derecha (indicado por la flecha a 130 milisegundos) la de los intervalos largos intertrenes. Los histogramas de autocorrelación caracterizan los tres tipos de descargas en neuronas: descarga rítmica en trenes repetidos a una frecuencia de 6 hertz, descarga arrítmica en trenes y descarga arrítmica sin trenes, de arriba abajo. En el tiempo 0 aconteció una espiga; a ambos lados del 0, las barras indican la probabilidad de repetición de otra espiga de la misma neurona durante un segundo antes y un segundo después de la referencia. El pico central de las dos primeras autocorrelaciones indica que inmediatamente antes y después que acontece una espiga la probabilidad de que ocurra otra es alta (descarga en trenes). La repetición de los picos en el histograma superior establece que la neurona se descarga en trenes rítmicos. Los correlogramas son sensiblemente simétricos. Los histogramas de correlación cruzada entre las espigas de dos neuronas expresan la probabilidad de descarga de una de ellas (N2) un segundo antes y un segundo después de las descargas de la otra (N1) que se tomaron como referencia. En la parte central del correlograma superior se observa que N2 tiende a descargarse inmediatamente antes de N1 y disminuye su probabilidad inmediatamente después; además es rítmica. El histograma de correlación cruzada inferior demuestra que N2 aumenta su probabilidad de descarga después de N1 y la mantiene elevada durante toda la duración de la época. Estos correlogramas indican que existe interacción entre N1 y N2. El histograma periestímulo cuantifica la probabilidad de descarga de una unidad antes y después de un estímulo, ocurrido en el tiempo cero. Las funciones de autocorrelación permiten cuantificar la actividad rítmica en los potenciales de campo. La primera autocorrelación, rítmica a 5 hertz, indica que la señal fue rítmica a esa frecuencia media. La función de autocorrelación inferior corresponde a una actividad de campo aperiódica. La función de correlación cruzada cuantifica la relación entre dos ritmos. Los promedios se realizan tomando una referencia temporal fija que puede ser un estímulo, una respuesta o una espiga, y promediando la actividad de campo. Para el promedio inferior se tomó como referencia 50 estímulos en la formación reticulada mesencefálica; los estímulos determinan una respuesta evocada rítmica porque aparecen oscilaciones.

ritmo θ hipocámpico. Frecuentemente observamos un retraso del ritmo hipocámpico con respecto al septal, puesto de manifiesto por la función de correlación cruzada. Sin embargo, el hecho no fue constante. En algunas oportunidades ambas neuronas, septal e hipocámpica, fueron sincrónicas. En otros registros se encontró un retardo evidente entre ambas descargas septal e hipocámpica. Estos retardos fueron distintos en diversos pares. Más adelante veremos que pueden existir importantes diferencias de fase entre pares de neuronas hipocámpicas, con consiguientes diferencias entre ellas y el ritmo θ, que podrían explicarse por interacciones diversas entre ellas. Pero, sin excluir esta explicación, cabe plantearse otra. En efecto, otro dato importante surgió del registro simultáneo de pares septales realizado con el mismo microelectrodo, es decir, en neuronas muy próximas. En algunos casos, la actividad de ambas neuronas septales fue sincrónica, pero en otros, inesperadamente, se puso de manifiesto un retardo. Los estudios anatómicos de diversos autores han puesto de manifiesto que el septum medial no es una estructura homogénea en lo referente a sus proyecciones hipocámpicas. En efecto, existen determinadas porciones del septum que proyectan a lugares específicos del hipocampo: la porción medial de septum medial inerva el hipocampo medial, y, la porción lateral, el hipocampo lateral. Una explicación plausible de la significación de estos hallazgos es que exista una diferenciación funcional en el septum medial generando ritmos diferentes en las regiones del hipocampo con las cuales está anatómicamente relacionado. Existirían así diferencias de fase –y probablemente también de frecuencia– en distintas zonas del hipocampo, generadas por la actividad de distintas regiones del propio septum medial, además de las interacciones intrahipocámpicas que también contribuirían a esa falta de homogeneidad. Así concebido, el septum no sería un marcapaso, sino que constituiría un conjunto de marcapasos –interrelacionados pero no necesariamente sincrónicos– que determinarían actividad θ en las zonas discretas del hipocampo donde se proyectan específicamente. El concepto del septum como determinante del ritmo θ en el hipocampo se funda en que se requiere su integridad para que aquél se mantenga.



CARACTERIZACION ESTADISTICA de los tipos de descargas de neuronas hipocámpicas en presencia de ritmo θ. Las funciones de autocorrelación de la actividad de campo, rítmicas a una frecuencia de aproximadamente 4 hertz, indican que el ritmo θ estuvo presente. Las neuronas θ (tipo 1) evidencian un histograma de autocorrelación rítmico con picos simétricos a un lado y otro de la referencia, lo que tipifica la descarga en trenes rítmicos; estas oscilaciones periódicas de la probabilidad de descarga se repiten a la frecuencia θ. La correlación cruzada entre las espigas y el ritmo θ es también rítmica y a la misma frecuencia; este hecho se debe a que las espigas tienden a ocurrir en una misma fase del ritmo, en este caso, en la rama descendente del ciclo θ, muy próximo al pico positivo. Las neuronas tipo 2 son arrítmicas, como puede verse en el histograma de autocorrelación que es plano a los lados con un pico central que indica que se descargó en trenes. La correlación cruzada es rítmica, expresando que las espigas se descargan preferentemente en una fase del ritmo que, como para las del tipo 1, puede ser distinta en diferentes unidades. Las neuronas tipo 3 son arrítmicas, evidenciando histogramas de autocorrelación generalmente planos. La correlación cruzada de esta neurona con el ritmo es plana, no rítmica, poniendo así de manifiesto que las espigas no tienen ninguna relación temporal con el ritmo.

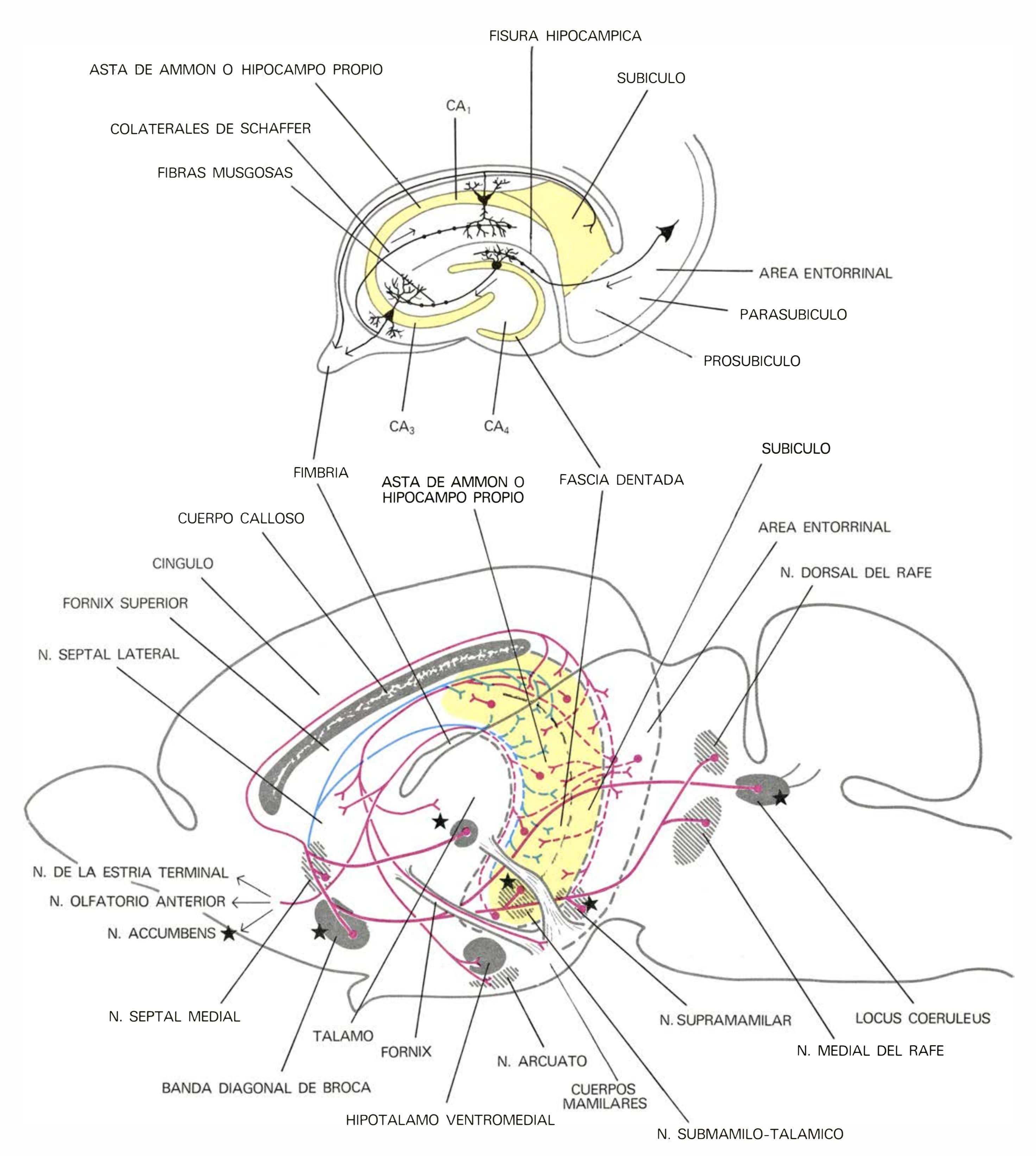
Consideremos ahora cuáles son los mecanismos de entrada y salida que determinan los 3 tipos de descargas neuronales registradas en presencia de ritmo θ. Las neuronas θ (tipo 1) hipocámpicas reciben un influjo rítmico originado en el septum medial. Este influjo es monosináptico y mediado por la acetilcolina. Cuando se estudia la actividad de las neuronas con microelectrodos intracelulares se registra una diferencia de potencial entre el interior negativo y el exterior positivo, denominado potencial de membrana en reposo. La activación sináptica genera potenciales lentos, los potenciales sinápticos que disminuyen o aumentan el potencial de membrana, según se trate respectivamente de sinapsis excitadora o inhibidora. Cuando la disminución del potencial –o despolarización– llega a un determinado nivel, el umbral de membrana, se generan las espigas. Fujita y Sato por medio de electrodos intracelulares registraron oscilaciones rítmicas del potencial de membrana de las células piramidales enteramente superponibles al ritmo θ. En algunos casos la despolarización llega al nivel de disparo y se genera un tren de espigas, pero en otros, las oscilaciones quedan por debajo del umbral y no se disparan espigas. Con microelectrodos extracelulares, en el primer caso se registraría una típica neurona θ descargando en trenes rítmicos, y en el segundo la célula sería silente. Las neuronas θ septales deben generar la ritmicidad de la descarga por un mecanismo intraseptal, puesto que el septum medial no recibe influjos rítmicos.

Las relaciones entrada-salida de las neuronas tipo 2 son indudablemente más complejas. Hemos supuesto que existan dos entradas, una rítmica y otra aleatoria. La primera no llegaría al nivel de disparo, produciendo oscilaciones periódicas del potencial de membrana. La entrada aleatoria produciría oscilaciones aperiódicas y de amplitud variable del potencial de membrana. Al sumarse ambas entradas se alcanzaría con una mayor probabilidad el nivel de disparo cuando coincidieran un pico rítmico y una oscilación aperiódica amplia, que acercaran el potencial de membrana al nivel de disparo. Esta coincidencia se produciría sólo en algunos ciclos y en forma también aleatoria. La descarga de la célula sería arrítmica, pero guardaría una relación con el ritmo, pues éste haría variar periódicamente la probabilidad de que se alcanzara el nivel de disparo.

En apoyo de la hipótesis expuesta desarrollamos un modelo con J. Fuentes.

Un ruido térmico de banda limitada (gaussiano), con frecuencias similares a las que se encuentran en neuronas de otras estructuras analizadas –de amplitud AR–, simuló la entrada aleatoria. La entrada rítmica consistió en una sinusoide de 5 hertz y de amplitud AS. Un mezclador simuló el efecto sumador de ambas entradas en el soma y un circuito de disparo, el umbral de membrana. La salida del circuito de disparo simuló los procesos puntuales de las espigas, que se descargaron en trenes mientras se sobrepasó el umbral.

Variando la relación entre la amplitud de ambas entradas (AS/AR) se pueden simular los 3 tipos de neuronas con todos los intermedios. Por otra parte, hemos podido demostrar que aun con entradas rítmicas pequeñas que no llegan al nivel de disparo pueden simularse



ESTRUCTURA de la formación hipocámpica y conexiones aferentes y eferentes. El diagrama superior es un corte horizontal de la formación hipocámpica vista desde arriba, con sus 3 divisiones: hipocampo propio o asta de Ammon (Am), fascia dentada (GD) y subículo (Su). En colores distintos se marcan las capas celulares de las tres estructuras. Los números indican uno de los circuitos intrahipocámpicos. En el esquema inferior (cedido por F. Reinoso Suárez) se presentan las vías aferentes y eferentes con distintos colores. El hipocampo está marcado en amarillo. Los círculos llenos indican el origen de las vías. Aquellas regiones extrahipocámpicas donde se encontraron neuronas tipo 2 aparecen en la figura marcadas con una estrella.

neuronas tipo 1. Ambos tipos (1 y 2) no fueron producto del azar, ya que si se barajan los intervalos en el computador desaparece toda actividad rítmica. De esta forma un mecanismo relativamente simple, permite simular los 3 tipos de neuronas.

De este modelo se deducen varios hechos importantes. En primer lugar, las neuronas tipo 1 no requieren una única entrada rítmica y ni siquiera es necesario que esta entrada alcance el nivel de disparo. Con entradas simultáneas rítmicas y aleatorias, y una relación AS/AR = 0.1 se obtienen neuronas θ. Es lógico suponer que entre la gran cantidad de aferencias que reciben las células piramidales del hipocampo existan ambas entradas (rítmicas y aleatorias) en los tres tipos de neuronas. Disminuyendo la relación AS/AR se pasa progresivamente de las neuronas tipo 1 a las tipo 2 y a las tipo 3, estableciéndose de esta forma que sus diferencias son cuantitativas y no cualitativas. Este aspecto coincide con los datos experimentales, pues se han registrado todas las gradaciones posibles entre estos tipos de neuronas. Finalmente, el modelo predice que la función de autocorrelación del potencial de membrana de las neuronas tipo 1 y 2 debe ser rítmica, una predicción que queda por comprobar experimentalmente.

Petsche y Stumpf, entre otros, consideran que el ritmo θ registrado en el conejo simultáneamente con varios electrodos es homogéneo y se propaga en el hipocampo a una velocidad constante en sentido rostro-caudal y medio-lateral. Se deduce esta programación porque se registra un desfase constante entre las distintas regiones. Otros autores han descrito que el ritmo es homogéneo y sincrónico en regiones amplias del hipocampo. Estos datos podrían sugerir que el ritmo θ hipocámpico tendría como función variar alternativamente la excitabilidad en amplias áreas del hipocampo, ya sea en forma sincrónica o con relaciones de fase fijas; en otros términos, que tendría valor informativo para amplios grupos neuronales sometidos a su influencia. Hoy prevalece la opinión de que la actividad de campo, sea o no rítmica, es un epifenómeno "como el ruido del motor de un coche", simple consecuencia de la suma de los potenciales sinápticos en una población neuronal.

La falta de homogeneidad de las neuronas tipo 1 y 2 del hipocampo y del septum, en sus relaciones con determinadas fases del ritmo θ, nos llevó a estudiar con M. Romero la organización espacio-temporal del ritmo θ en el hipocampo dorsal en el modelo experimental de la rata inmovilizada. Determinamos las relaciones temporales entre el ritmo θ registrado simultáneamente en dos zonas del hipocampo dorsal utilizando una técnica distinta a la empleada por los autores mencionados: el ritmo se registró con microelectrodos y las relaciones temporales se analizaron estadísticamente por medio de las funciones de autocorrelación y de correlación cruzada. Los pares de registros se efectuaron a distancias variables en CA1 en los 2 milímetros del hipocampo dorsal. En primer término establecimos por medio de la correlación cruzada que las relaciones

NEURONAS SEPTALES

TIPO 1

TIPO 2

FUNCIONES DE AUTOCORRELACION (HIPOCAMPO)

FUNCION DE AUTOCORRELACION (SEPTUM)

HISTOGRAMAS DE AUTOCORRELACION

FUNCION DE CORRELACION CRUZADA (RITMOS SEPTAL E HIPOCAMPICO)

CORRELACIONES CRUZADAS (NEURONAS Y RITMOS)

CORRELACION CRUZADA (NEURONA Y RITMO SEPTAL)

−1 SEGUNDO 0 +1 SEGUNDO

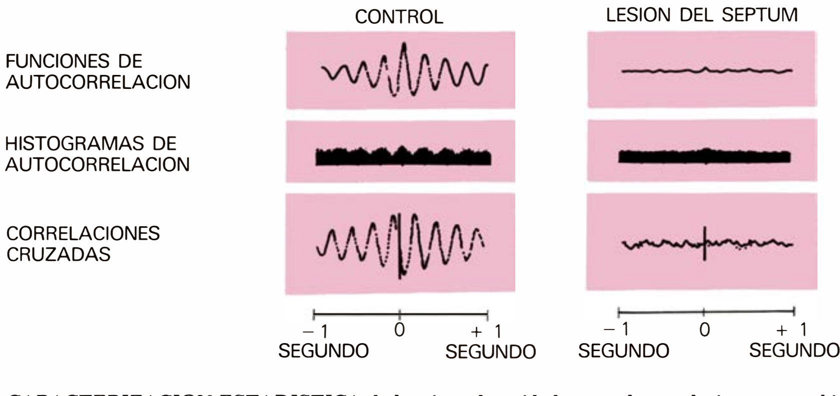
PARES SEPTO-HIPOCAMPICOS

PAR SEPTAL

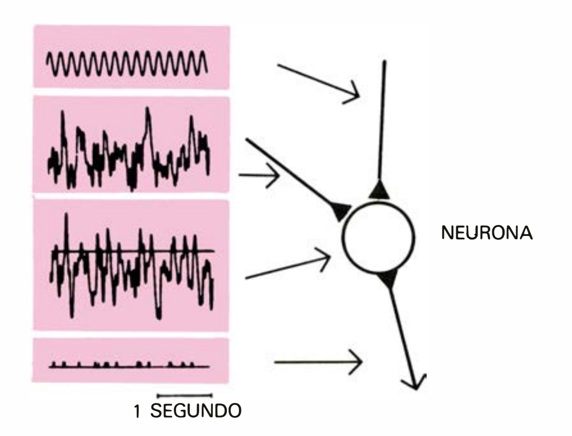
HISTOGRAMAS DE CORRELACION CRUZADA

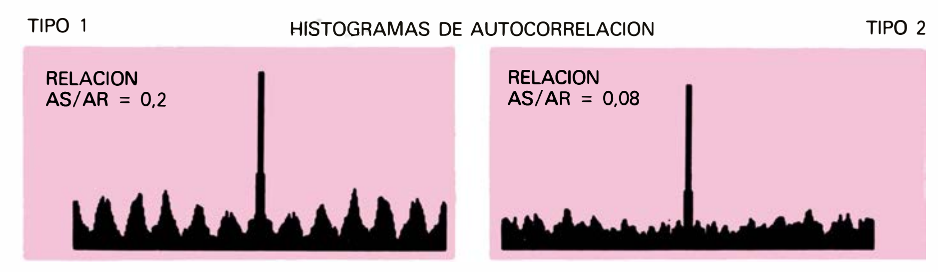
CORRELACIONES CRUZADAS

−1 SEGUNDO 0 +1 SEGUNDO

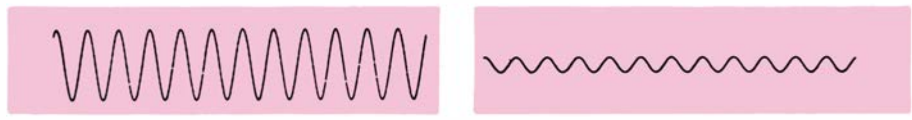


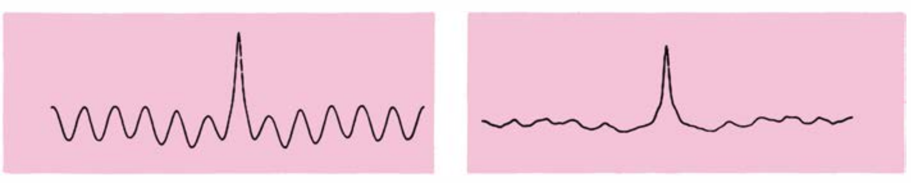
CARACTERIZACION ESTADISTICA de los tipos de unidades septales y relaciones septo-hipocámpicas. En el septum se encontraron los mismos tipos de neuronas que en el hipocampo. En la parte superior se presentan los tipos 1 y 2. En este último se muestra como ejemplo el procesamiento del ritmo θ septal (actividad de campo) y sus relaciones con el ritmo θ hipocámpico y las espigas septales. En las correlaciones cruzadas de las dos neuronas con ambos ritmos se observa que las relaciones de fase son diferentes. En la parte media se muestran las correlaciones cruzadas de un par septal y de dos pares constituidos cada uno por una neurona septal y otra hipocámpica cuyas relaciones de fase entre sí (histogramas) y con el ritmo θ hipocámpico son diferentes. En el primer par ambas neuronas de tipo 1 se descargan en forma sincrónica y en el segundo, también tipo 1, están fuera de fase. El par septal se presenta como ejemplo de descargas rítmicas tipo 1 pero no sincrónicas. En este caso los trenes de una y otra neurona están desfasados aproximadamente 180 grados. En otros casos los dos constituyentes del par se descargaron sincrónicamente. El experimento inferior demuestra que, a raíz de la lesión del septum, desaparece el ritmo θ hipocámpico y la actividad rítmica de la neurona hipocámpica (tipo 1); la correlación cruzada entre las espigas y la actividad de campo se transforma de rítmica en plana.



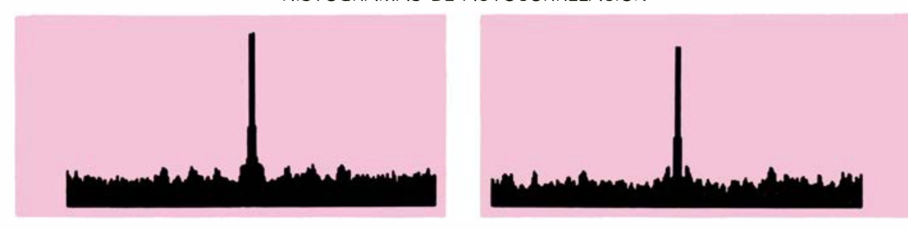


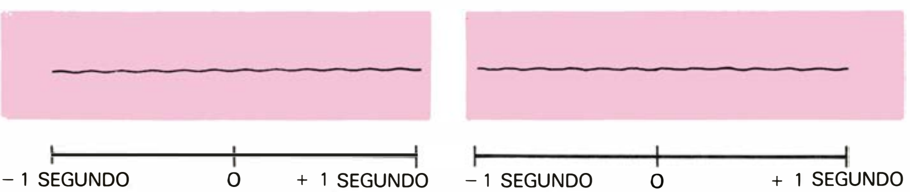












MODELACION DE LOS TIPOS DE DESCARGA neuronales en presencia de ritmo θ. En la parte superior se representa esquemáticamente el concepto del modelo con sus dos entradas, rítmica (AS) y arrítmica (AR), la suma de ambas (potencial de membrana) con el umbral, y la salida (potenciales de acción). Modificando la relación entre las entradas se obtienen los ejemplos de los tipos 1 y 2. Además, el modelo postula que, en ambos casos, la autocorrelación del potencial de membrana deberá ser siempre rítmica. En la parte inferior se observa que el barajado de los intervalos determina la desaparición de los fenómenos rítmicos, hecho que establece que los resultados anteriores son significativos.

de fase del ritmo fueron variables, cambiaron de un momento a otro y no fueron coherentes con la hipótesis de una propagación ni de una sincronización del ritmo θ. En otros casos se estableció la existencia de ritmo θ en una posición y su ausencia en otra adyacente. Estos resultados, que demuestran una gran variabilidad estadística del contenido de frecuencias y de las relaciones temporales del ritmo θ entre regiones discretas del hipocampo dorsal, sugieren que debe ser generado en ellas por los marcapasos septales, con características propias, variables según las condiciones funcionales de cada instante. Esta diversidad del ritmo nos lleva a concluir que –aunque íntimamente relacionadas– zonas discretas del hipocampo gobernadas por marcapasos septales distintos pueden descargar con relativa independencia. Dentro de la hipótesis general planteada al comienzo, habría que admitir entonces la existencia de varios relojes parcialmente independientes, con capacidad para cambiar también con cierta independencia la frecuencia de sus tictacs. Esta diferenciación funcional septo-hipocámpica, así como la diferenciación anatómica de las proyecciones septo-hipocámpicas, deben tener alguna correspondencia con la distribución espacial de la información rítmica en las motoneuronas.

La contradicción entre nuestros hallazgos y los de los autores mencionados podría deberse a diferencias de especie y/o a la distinta técnica empleada. Es bien conocido que tanto desde el punto de vista anatómico como de las características de la actividad eléctrica del hipocampo, existen diferencias apreciables entre los distintos animales de laboratorio. También se ha postulado la existencia de diferentes ritmos θ. En la mayoría de nuestros experimentos nos hemos limitado al estudio del ritmo θ colinérgico generado en el hipocampo dorsal. No obstante, hemos encontrado muchas similitudes entre este ritmo y el generado en la rata libre despierta o durante el sueño paradójico.

El registro del ritmo θ con microelectrodos difiere sustancialmente de los realizados con electrodos de mayor tamaño. La actividad de campo es la suma de los potenciales sinápticos de los constituyentes de la población. Esta suma es ponderada; por tratarse de un conductor de volumen, la contribución de los distintos elementos de la población disminuye con el cuadrado de la distancia al electrodo. Además, se ha demostrado que los tejidos actúan como filtro pasa-bajos. Por esta razón, las neuronas más distantes al electrodo contribuirán con frecuencias más bajas que las

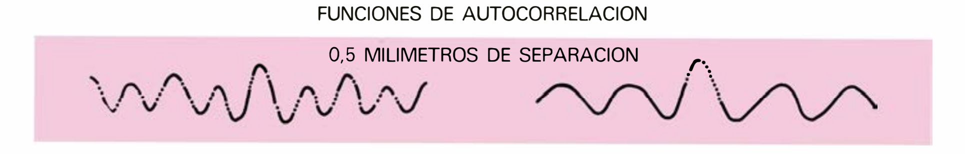
que están próximas, pues al existir más tejido interpuesto, el efecto de filtro será mayor. De estos hechos se deduce que el ritmo θ registrado en una población grande con un macroelectrodo será más puro, menos variable y tendrá menos componentes rápidos superpuestos. El registro con un microelectrodo tendrá características opuestas, pero es expresión de grupos más restringidos de neumas, lo cual en este caso constituye una ventaja.

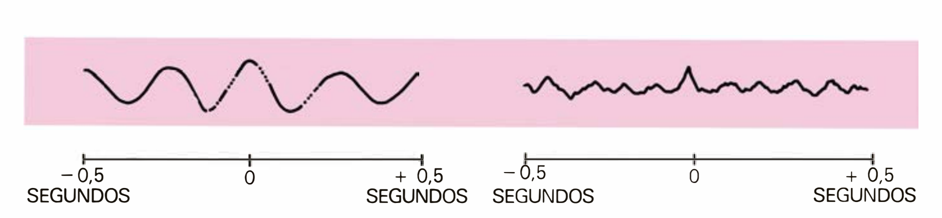
Es indudable que la neurona θ contribuye a la generación del ritmo. Resulta difícil admitir, sin embargo, que se puedan generar ritmos tan puros con sólo un 20 por ciento de neuronas rítmicas. Seguramente intervienen en su generación las otras neuronas que presentan oscilaciones rítmicas del potencial de membrana, pero que no alcanzan el nivel de disparo. Creemos que las neuronas tipo 2 (40 por ciento) también contribuyen en buena medida a la generación del ritmo θ. En efecto, en el registro de la población tiende a predominar el componente rítmico sobre el aleatorio por dos razones: (*a*) la suma tiende a disminuir el ruido aleatorio y a potenciar el componente rítmico cuando es sincrónico; y (*b*) el efecto de filtro tiende a disminuir el ruido en mayor grado que el componente rítmico por ser éste de baja frecuencia.

En un grupo de experimentos y siempre en presencia de ritmo θ se estudiaron las relaciones recíprocas entre pares de neuronas hipocámpicas muy próximas cuyas descargas se registraron con el mismo microelectrodo. Estas neuronas presentaron diferencias de amplitud suficientes como para ser discriminadas por medio de ventanas. El análisis de los pares de neuronas permitió establecer la naturaleza de sus interacciones, sus relaciones con el ritmo θ y la posible significación funcional de las mismas. Considerando únicamente el tipo de descarga θ o $\overline{\theta}$ se observan tres tipos de pares: θ, $\overline{\theta}$ y mixtos. Los pares $\overline{\theta}$ formados por neuronas de tipo 1 constituyeron el 40 por ciento. Los pares θ fueron los más frecuentes (50 por ciento) y presentaron todas las combinaciones posibles de los tipos 2 y 3. En los pares mixtos 1-2 siempre existió interacción entre ambas neuronas. De estos hallazgos se pueden extraer algunas conclusiones sobre la organización funcional del hipocampo: (*a*) los pares más frecuentes son los constituidos por neuronas del mismo tipo (1-1, 2-2, 3-3), lo que demuestra cierta distribución espacial por zonas de las neuronas con características funcionales similares o, en otros términos, una distribución topográfica diferente para células con funciones diferentes. (*b*) Las neuronas que no demuestran relaciones temporales con el ritmo θ (tipo 3) no evidencian interacción con las que tienen estas relaciones temporales (tipos 1 y 2); ello sugiere una independencia funcional entre ambas, y diferentes aferencias. (*c*) Inversamente, las neuronas cuya descarga guarda relaciones temporales con el ritmo θ presentan siempre interrelaciones, lo que lleva a admitir que poseen aferencias comunes o están interconectadas.





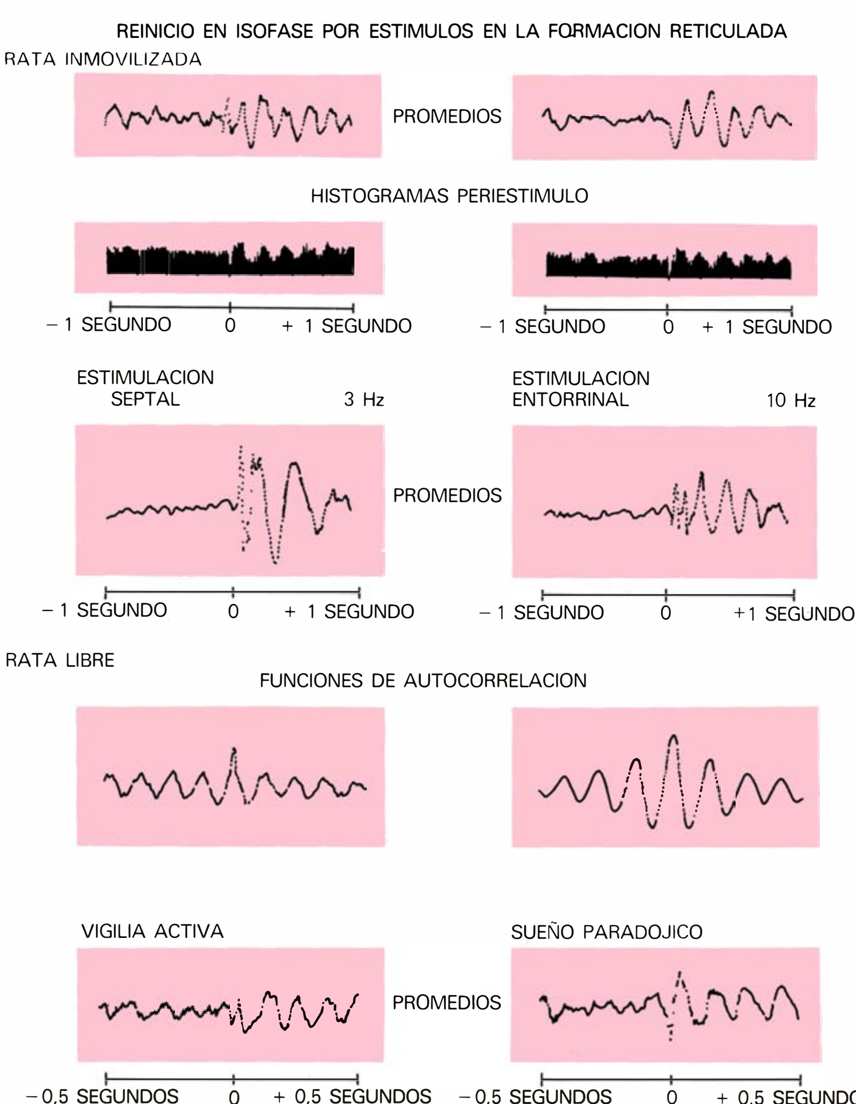




RELACIONES TEMPORALES DEL RITMO θ registrado en distintas regiones del hipocampo dorsal. Los dos trazados superiores muestran dos ejemplos de las relaciones de fase entre ritmos registrados en CA1 con microelectrodos separados un milímetro. Se tomó como referencia el ritmo de la región más anterior. En un caso, el ritmo posterior se retrasa 10 grados y en el otro se adelanta 90 grados. En la parte inferior, en las dos columnas se presentan las funciones de autocorrelación en dos experimentos. Los ritmos se registraron en ambos casos simultáneamente y con una separación de 0.5 milímetros. En el ejemplo de la izquierda, se registra en una región un ritmo de 8 hertz con un subarmónico de 4 hertz y en la otra sólo este último. En el otro ejemplo, en una zona existe un ritmo de 5 hertz y en la otra no se aprecia en este instante actividad rítmica que, sin embargo, existía en otros. Estos hechos, que indican una gran variabilidad, no apoyan la postulada propagación del ritmo o su sincronización.

Podemos suponer entonces que este ritmo es expresión de la entrada presináptica rítmica que llega a las neuronas tipo 1 y 2. Esta hipótesis encuadra muy bien con el hecho de que las neuronas tipo 1 muy próximas, registradas en pares, descarguen en fase, pues estarían disparadas por un mismo influjo septal rítmico. Idéntica consideración puede aplicarse para las neuronas tipo 2 que se descargan en la misma fase del ritmo θ. Sin embargo, los pares θ y $\overline{\theta}$ cuyos constituyentes están en relación con fases distintas del ritmo θ, sugieren una organización funcional más compleja, ya sea porque el influjo rítmico común septal presináptico llega a estas células a través de vías con diferentes retardos sinápticos, o, más probablemente, a consecuencia de interacciones recíprocas entre los constituyentes del par.

En el modelo experimental de la rata despierta e inmovilizada, si se estimulan con pulsos aislados a una frecuencia menor de un pulso por segundo distintas zonas del SNC conectadas al sistema septo-hipocámpico –como pueden ser el fórnix, los núcleos septales lateral y medial, el hipotálamo lateral y posterior, la formación reticulada mesencefálica y el área entorrinal– se produce un reinicio en isofase del ritmo θ y de las neuronas θ después del estímulo. Este, cualquiera que sea la fase del ritmo en que se presente, la cambia y determina su reaparición con otra fase diferente, pero siempre aproximadamente la misma para los sucesivos estímulos. Este reinicio acontece después de la aparición del potencial evocado. Se denomina así a los cambios de la actividad de campo determinados por un estímulo aferente. Cuando no son amplios es preciso detectarlos a partir de la actividad de campo a través del promedio, tomando como referencia los estímulos. Del mismo modo, cualquiera que sea el momento en que se presente el estímulo con respecto a los trenes rítmicos de una neurona θ, ya sea durante un tren o un intervalo entre trenes, modifica su frecuencia determinando que el tren inmediato después del estímulo, y los que le suceden, mantengan con él una relación temporal aproximadamente fija e igual para los sucesivos estímulos. Este reinicio se revela, para el ritmo θ, por el promedio del



REINICIO en isofase de la actividad rítmica septo-hipocámpica. En los diagramas superiores se describe el mecanismo del reinicio del ritmo y de las unidades rítmicas tipo 1 por estimulación aparente. En aquél se consideran cuatro épocas en las que el ritmo, antes del estímulo (representado por la primera línea vertical), se presenta con desfases de 90 grados. El estímulo determina un potencial evocado que se supone acontece entre las dos líneas verticales y no se representa. Después de éste (en la segunda línea vertical) el ritmo se reinicia siempre en la misma fase. El promedio de esta actividad tiende a 0 antes del estímulo y reproduce el ritmo después de éste. En el caso de las neuronas los trenes aparecen a intervalos variables (*flechas*) antes de cada estímulo (*línea vertical*). Después se sincronizan. El histograma periestímulo (que no se ha presentado) tendería a plano antes y habría mostrado picos periódicos después del estímulo. En la rata inmovilizada los estímulos en la formación reticulada mesencefálica –y en otras vías aferentes– reinician el ritmo y la actividad unitaria en el hipocampo y el septum como lo demuestran los promedios y el histograma periestímulo. Se observa que la frecuencia es mayor por estimulación del área entorrinal, un resultado muy frecuente. Se demuestra que el mismo fenómeno acontece en la rata libre, en vigilia y en sueño paradójico. En ambas condiciones, el ritmo θ es más frecuente que el determinado por la fisostigmina como se ve en las funciones de autocorrelación.

ritmo tomando como referencia los estímulos y por el histograma periestímulo y la descarga neuronal.

Existen dos posibilidades no excluyentes para explicar el mecanismo del reinicio en isofase de la actividad hipocámpica: una acción directa sobre el hipocampo, o una acción indirecta a través del septum. La terminación de las vías estimuladas en el septum, la imposibilidad de provocar el reinicio después de su destrucción y/o la del fórnix, porque se provoca la desaparición de la actividad θ y, fundamentalmente, la posibilidad de reiniciar la actividad rítmica septal, nos inclina hacia una acción primaria sobre el septum.

La frecuencia del ritmo θ y de las neuronas θ durante el reinicio dependen de la estructura estimulada. A la estimulación del fórnix y del septum medial siguen, en general, bajas frecuencias, de 3-4 hertz, más bajas o similares a la frecuencia θ previa a la estimulación. En cambio, la estimulación de la formación reticulada mesencefálica y, particularmente, la del área entorrinal producen reinicios de mayor frecuencia, de 6-7 hertz. Las estimulaciones de estas diversas estructuras activan seguramente circuitos diferentes. Por ejemplo, la estimulación del área entorrinal no puede tener un efecto directo sobre el septum porque no existen conexiones directas. Hay que admitir la activación a través de otros circuitos. Estas variaciones de la frecuencia de reinicio que resultan de la participación de distintos circuitos pueden contribuir a la interpretación de los datos de diversos autores, que relacionan la frecuencia de la actividad θ con diversos estados conductuales.

Con J. Lerma hemos estudiado el comportamiento del ritmo θ en la rata libre con electrodos de registro y estimulación crónicamente implantados. Establecimos que el reinicio del ritmo θ se produce también por estimulación de las mismas vías en el animal libre cuando aparece ritmo θ espontáneo.

La existencia de relaciones entre el ritmo θ y el movimiento fue estudiada con J. Velluti y J. Lerma desde tres puntos de vista tratando de establecer las posibles relaciones de fase entre un movimiento voluntario y el ritmo θ, los cambios de amplitud y frecuencia del θ en períodos de tiempo que precedieron y siguieron a un movimiento voluntario y, finalmente, las relaciones entre movimientos automáticos no voluntarios y el ritmo θ.

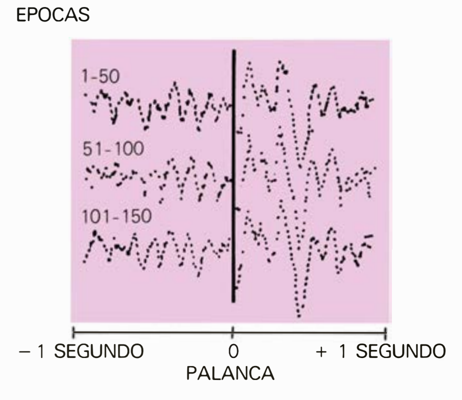
La actividad rítmica θ se encuentra en muy pocas regiones fuera del hipocampo y del septum. Es posible obser-

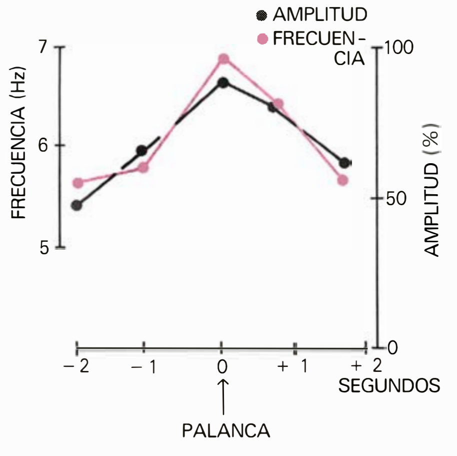
varla en áreas próximas a estas estructuras, pero se trata de un registro a distancia en el conductor de volumen cerebral. Se han registrado ritmos θ autóctonos en el cuerpo mamilar y en el núcleo supramamilar. El cuerpo mamilar recibe como principal aferencia al fórnix, que constituye la salida principal del hipocampo. Estas importantes conexiones anatómicas inducirían a pensar que el ritmo θ mamilar proviene del hipocampo. No obstante, éste no es el caso. F. Morales demostró en nuestro laboratorio que el ritmo θ mamilar tiene su marcapaso en el septum y persiste después de la sección del fórnix.

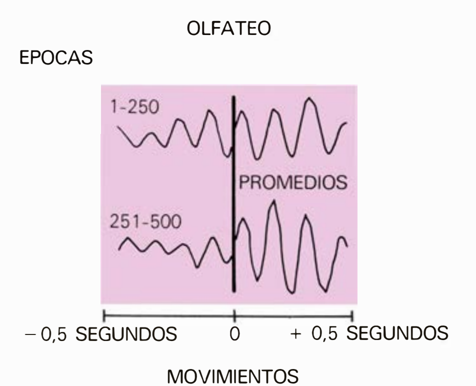
Frente a estos hallazgos se nos planteó un interrogante importante. Si por lo menos algunos movimientos se realizan en relación con el ritmo θ, la información rítmica deberá distribuirse de tal forma que pueda utilizarse durante la integración en los centros motores superiores y/o en la motoneurona, que es quien toma en último término la decisión. ¿Cómo se distribuye entonces esta información rítmica si no se conocen influjos rítmicos sobre las motoneuronas? Planteamos la posibilidad de que esa información se propague por intermedio de neuronas tipo 2. Esto nos llevó, con M. Romero, a intentar detectar este tipo de neuronas en diversas regiones del SNC relacionadas con el hipocampo. Hasta el momento, las hemos puesto de manifiesto en el núcleo anterior del tálamo, la banda diagonal de Broca, el núcleo accumbens, el núcleo submamilotalámico, el núcleo supramamilar y el locus coeruleus. Todas estas estructuras están en íntima relación con el sistema septo-hipocámpico. Estos hallazgos suponen que la información rítmica transmitida por neuronas no rítmicas tipo 2 está ampliamente distribuida por el sistema nervioso.

Hemos expuesto como directiva general en nuestro trabajo, que el SNC utiliza la actividad θ como un reloj biológico para la organización temporal del movimiento. Se trata de una hipótesis plausible, que no se sometió directamente a contrastación experimental. La aproximación se realizó indirectamente por medio de otros datos experimentales. En efecto, si la actividad θ interviene en la organización temporal del movimiento, debe existir una relación temporal estrecha entre ambos. Resulta evidente de los estudios estadísticos que esta relación existe –en la rata– para movimientos de distinta naturaleza: uno aprendido voluntario, como las apretadas de la palanca para autoestimularse, y otro automático que forma parte del repertorio habitual, como el movimiento del hocico durante el olfateo. Por otra parte, si la actividad rítmica actúa como un reloj, debe tener capacidad de referenciarse para iniciar la cuenta. El reinicio en isofase de la actividad rítmica como consecuencia de la estimulación de las aferencias hipocámpicas, bien puede ser interpretado en este contexto. La conducta motora se estructura en respuesta a estímulos del medio externo o interno. Se ha demostrado la existencia de una proyección polisensorial en el hipocampo. Es lógico suponer que en condiciones naturales, tales estímulos, al poner en marcha la compleja integración motora, generan o reinician el ritmo en determinada fase, contribuyendo así a la organización temporal del movimiento. Esta se realizaría en diversos niveles del SNC, hasta los cuales llegaría la información rítmica capaz de cambiar periódicamente la excitabilidad de las neuronas involucradas en el movimiento. Los hechos presentados sugieren que tal información puede distribuirse por medio de las neuronas tipo 2, que poseen una actividad rítmica oculta y puesta de manifiesto únicamente por el estudio estadístico. Hemos presentado pruebas indirectas a través de un modelo de cuál podría ser el mecanismo de generación de este código temporal tan sorprendente. En efecto, las diferencias –aparentemente cualitativas– entre los distintos códigos de las neuronas septohipocámpicas –que van desde las descargas rítmicas puras, hasta aquellas que no poseen relación rítmica – puede explicarse por simples diferencias cuantitativas de la relación entre aferencias presinápticas rítmicas y aleatorias.

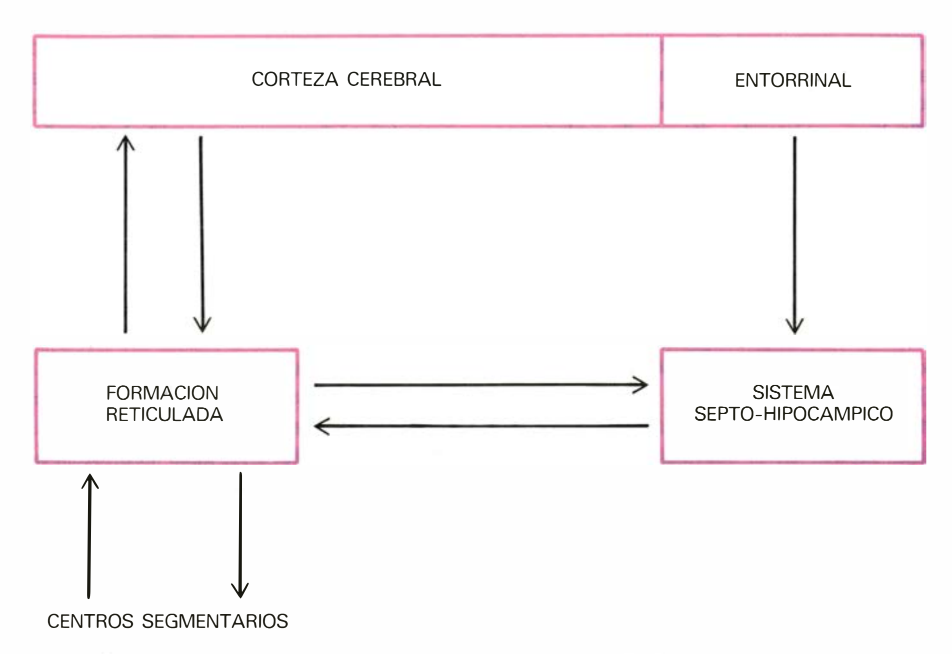
Nuestros resultados demostraron que desde el punto de vista de la actividad rítmica, el sistema septo-hipocámpico no es homogéneo. Existen diferencias de fase importantes entre las descargas de las neuronas, tanto en el septum, como en el hipocampo, y el ritmo θ de éste puede tener distintos componentes de frecuencia en zonas muy próximas y relaciones de fase variables de un momento a otro, cuando se comparan regiones adyacentes. Estos hechos y la distribución anatómica septo-hipocámpica punto a punto sugieren la existencia de varios marcapasos simultáneos –varios relojes– que pueden funcionar con cierta independencia. Y no podría ser de otro modo, porque la organización temporal de la conducta motora es extraordinariamente compleja: la gran mayoría de los movimientos involucran la mayor parte de los músculos. Sería difícil admitir que para tal coordinación se dispusiera de un solo mecanismo sincrónico.







RELACIONES entre los movimientos y el ritmo θ. Arriba y a la izquierda, se presentan tres promedios sucesivos de 50 épocas del ritmo θ realizados tomando como referencia los movimientos repetidos de una palanca (*línea vertical*) que una rata realiza para autoestimularse eléctricamente en una zona del cerebro relacionada con la sensación de placer. El ritmo θ aparece un segundo antes de los movimientos y presenta la misma fase. Después del estímulo, adviene un potencial evocado por el estímulo eléctrico, y luego reaparece el ritmo. Este resultado indica que el animal apretó la palanca siempre en la misma fase del ritmo. Se aprecian las variaciones de amplitud y de frecuencia del ritmo θ antes y después de los movimientos de la palanca. Los puntos de la gráfica derecha son promedios de tres experimentos. En abscisas, la flecha en el tiempo 0 indica los movimientos. Uno y dos segundos antes y después de éstos se midió la frecuencia y la amplitud del ritmo. Ambas aumentan alrededor de los movimientos. Los trazados inferiores son promedios sucesivos del ritmo θ (de 250 épocas) con los movimientos del hocico (*línea vertical*) durante el olfateo exploratorio en la rata. El ritmo está también sincronizado con este tipo de movimientos.



INTEGRAR es hacer un todo con las partes. El sistema nervioso realiza esta operación a todos los niveles, desde las propias neuronas, hasta los centros de organización más complejos. En todos ellos se recibe información de distintos orígenes y se elabora una respuesta que es función de estos mensajes y diferente de cada uno de ellos. Los movimientos se organizan en los centros motores segmentarios.

Otro hecho interesante son los cambios progresivos en la frecuencia y amplitud del ritmo θ, que alcanzan su máximo en el instante en que se consuma un movimiento preciso, como es la presión sobre una palanca. Indudablemente este acto es complejo: requiere una preparación progresiva seguida de una acción rápida con la participación sincrónica de varios músculos, terminando con un retorno también progresivo al estado inicial. Cuando este movimiento es más rápido y quizá también más preciso temporalmente -durante la consumación del acto de referencia– la precisión en la apreciación del tiempo debe ser mayor. El aumento progresivo de la frecuencia de la actividad θ cumpliría con este requisito. En nuestra interpretación, este reloj biológico cambiaría la frecuencia de sus tictacs para aumentar la precisión. El aumento de la amplitud del ritmo θ indica una mayor sincronización de los grupos neuronales, es decir, que un número mayor de neuronas tienden a descargar en trenes simultáneos. Existiría pues, una mayor sincronización de los relojes en el momento en que se sincroniza la actividad de distintos grupos musculares, cuando se consuma el movimiento.

Los datos experimentales presentados encuadran satisfactoriamente en la hipótesis inicial. Aunque en el presente no hemos demostrado directamente que la actividad θ del sistema septo-hipocámpico actúe como un reloj utilizable en la organización del movimiento, los diferentes hallazgos lo apoyan.

Integrar es hacer un todo con las partes. El sistema nervioso realiza esta operación a todos los niveles, desde las propias neuronas hasta los centros de organización más complejos. En efecto, en todos ellos se recibe información de distintos orígenes y se elabora una respuesta que es función de estos mensajes y diferente de cada uno de ellos. Los movimientos se organizan en los centros motores segmentarios, en las motoneuronas. Estas reciben información de la corteza cerebral, mayormente a través de la formación reticulada. Hacia esta estructura converge también la información rítmica del sistema septo-hipocámpico, que contribuye así a la integración de la orden motora. A los centros segmentarios llega información de la periferia, que en gran parte cursa hacia la formación reticulada y desde aquí a los centros más superiores, en particular a la corteza cerebral. Las otras vías sensoriales no segmentarias siguen un camino similar.

El septum recibe esta información desde la formación reticulada y desde la corteza cerebral por medio del área entorrinal y la integra. Ambos influjos son capaces de reinstaurar el ritmo a frecuencias diferentes, es decir, con una "precisión" diferente. En condiciones fisiológicas, ambas aferencias al sistema septo-hipocámpico deben tener un significado diferente; de su integración saldrá una respuesta rítmica que se distribuirá fundamentalmente a través de la formación reticulada hacia los centros inferiores y hacia la corteza para integrarse en órdenes motoras.

Reflexiones en torno al cerebro

El cerebro humano, reflexionando sobre sí, ha descubierto algunas de sus maravillas. Lo que parece necesitarse para comprender cómo funciona son nuevas técnicas para examinarlo y nuevos modos de pensar acerca de él

F.H.C. Crick

Quien haya leído los precedentes artículos de este número de la revista habrá podido ver que se está estudiando el cerebro a muchos niveles, desde el molecular en sus sinapsis hasta el de complejas formas de comportamiento, y que se está abordando con diversos enfoques –químico, anatómico, fisiológico, embriológico y psicológico– el sistema nervioso de muchos animales diferentes, desde los simples invertebrados hasta el hombre mismo. No obstante, también habrá advertido el lector que, a pesar de la rápida acumulación de conocimientos detallados en este campo de investigaciones, el modo de funcionar el cerebro humano sigue siendo todavía profundamente misterioso. Los editores de *Investigación y Ciencia* me han pedido que, como recién llegado a la neurobiología, haga algunos comentarios generales sobre la impresión que produce sobre quien está relativamente al margen de esta temática. Pues yo me vengo interesando por la neurobiología desde hace más de 30 años, pero sólo durante los dos últimos he intentado estudiarla en serio.

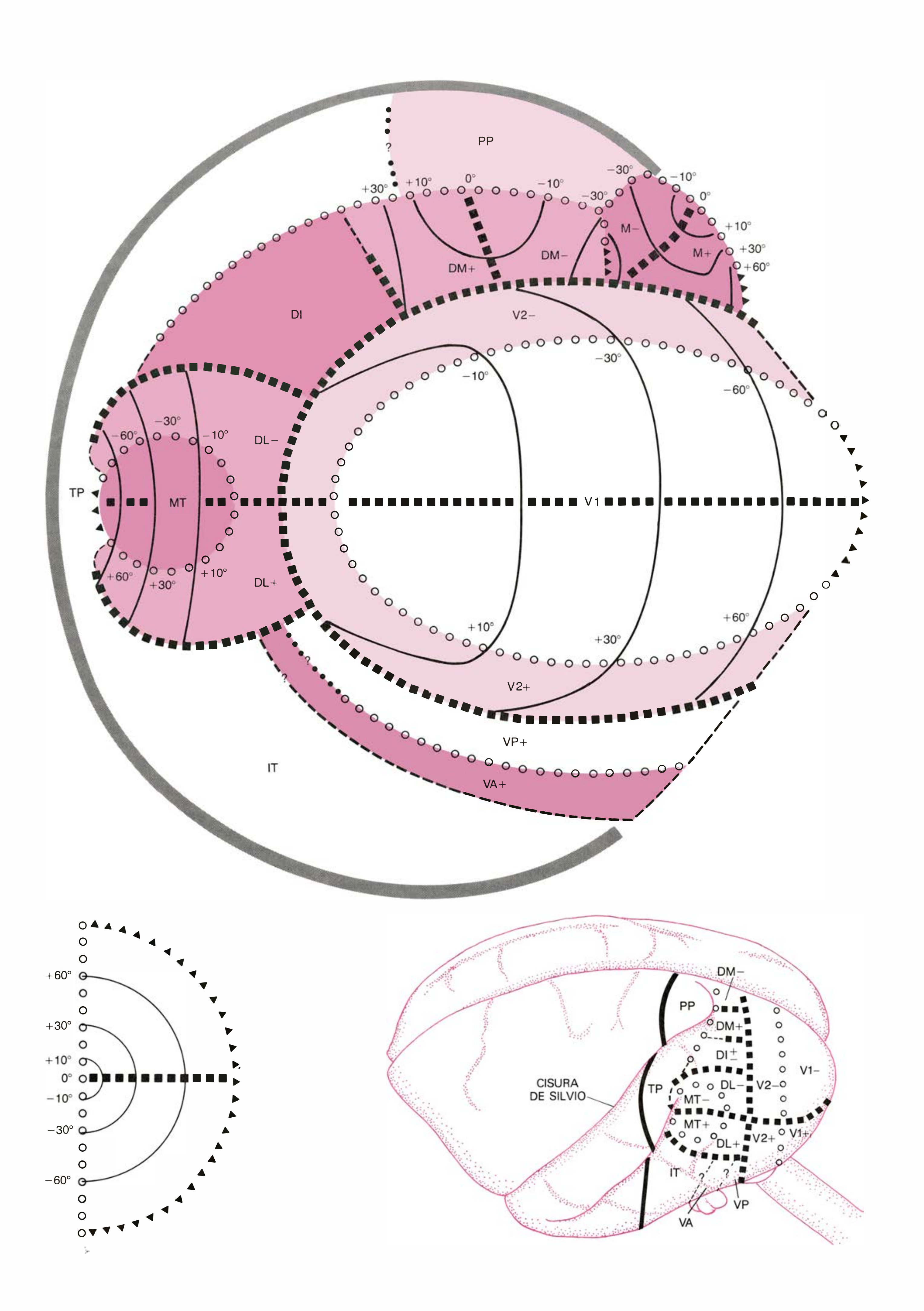
Al iniciarse en una nueva disciplina, es un ejercicio provechoso intentar distinguir entre los temas que, aun distando mucho de ser entendidos, parecen por lo menos susceptibles de ser explicados mediante aproximaciones de uno u otro tipo y aquellos otros para los que, por ahora, no parece que se pueda contar con ninguna explicación, ni siquiera a grandes líneas o en esbozo. (Un análisis así fue lo que nos llevó a James Watson y a mí a investigar la estructura del ADN). En el primer grupo pondría yo temas tales como la naturaleza química y eléctrica de las neuronas y sinapsis, la habituación y sensibilización de cada neurona, los efectos de las drogas sobre el sistema nervioso, y otros por el estilo. De hecho, pondría en ese grupo la neuroanatomía y la neurofarmacología casi enteras y gran parte de la neurofisiología. Ni siquiera el desarrollo del cerebro me parece ya esencialmente misterioso, pese a que no sepamos aún con exactitud qué procesos se producen al ir creciendo el embrión.

Por otro lado, hay algunas capacidades humanas que, a mi parecer, se resisten a nuestra manera actual de entenderlas. Sentimos que hay ahí algo difícil de explicar, pero resulta casi imposible decir clara y exactamente en qué consiste la dificultad. Lo cual sugiere que acaso sea incorrecto todo nuestro modo de plantearlas. En la primera línea de la problemática pondría yo la percepción, aunque otros tal vez la sustituirían por la ideación, la imaginación, la volición o la emoción. Todas ellas tienen en común el ser parte de nuestra experiencia subjetiva y el implicar probablemente el funcionamiento de grandes cantidades de neuronas conectadas entre sí por intrincados caminos.

Para comprender esos niveles superiores de la actividad neuronal sería muy conveniente que supiéramos lo más posible acerca de los niveles inferiores, particularmente de los que son accesibles a la experimentación directa. Sin embargo, tal conocimiento no puede bastar por sí mismo. Parece innegable que nos es necesario tener en cuenta las teorías que traten directamente de la elaboración de información en sistemas grandes y complejos, ya sea a propósito de la información proveniente de los sentidos, de las instrucciones que parten hacia los músculos y glándulas o del flujo de información que entre estos dos extremos se produce en la enorme cantidad de neuronas activas.

El motivo de mi insistencia en la percepción, y particularmente en la percepción visual, es que, como el artículo que en este mismo número insertan David Hubel y Torsten Wiesel lo ha puesto bien en claro [véase: "Mecanismos cerebrales de la visión", por David H. Hubel y Torsten N. Wiesel, página 100], parece más accesible al experimento directo. Además, nuestra representación interna del mundo exterior es exacta y vívida, lo cual no ha de sorprender, siendo como somos los seres humanos animales visuales en alto grado. El sentido humano del olfato es, en comparación, mucho más impreciso. Es curioso que gran parte de esta representación visual se elabore de maneras que requie-

EL CORTEX VISUAL DEL MONO-LECHUZA ejemplifica la tendencia del córtex cerebral a "planificarse" distribuyéndose en unas áreas geométricamente relacionadas con sus funciones. El córtex de este animal tiene un hemisferio izquierdo con nueve áreas que son otros tantos bien ordenados "mapas" de su campo visual (y otras tres áreas que responden a estímulos procedentes del campo visual pero no parecen que lo representen de un modo ordenado). En el muy esquemático diagrama superior, el córtex visual, que constituye el tercio posterior del córtex, aparece desplegado de tal manera que pueda verse desde arriba. Las relaciones geométricas entre el campo visual y las diversas áreas del córtex visual fueron halladas a base de experimentos electrofisiológicos en los que insertando electrodos en el córtex visual se registraban las respuestas de pequeños grupos de neuronas a estímulos procedentes de determinadas regiones del campo visual. El esquema de abajo, a la izquierda, representa la mitad derecha del campo visual. Los cuadraditos marcan el meridiano horizontal del campo visual, los círculos el meridiano vertical, y los triángulos la periferia extrema del campo. Estos símbolos se han superpuesto a aquellas áreas del cerebro que responden a las partes del campo representadas por ellos. Las nueve áreas visuales organizadas son las siguientes: la visual primaria (V1), la visual secundaria (V2), la dorsolateral ascendente (DL), la mediotemporal (MT), la dorsal intermedia (DI), la dorsal media (DM), la medial (M), la ventral posterior (VP) y la ventral anterior (VA). Las tres áreas visuales al parecer no ordenadas son la parietal posterior (PP), la tempoparietal (TP) y la infratemporal (IT). Los signos más (+) indican la parte superior del campo visual, y los signos menos (–) la parte inferior. La vista dorsolateral del cerebro (*abajo a la derecha*) muestra la posición del hemisferio izquierdo del córtex y, en él, las áreas visuales. La planificación del córtex visual del mono-lechuza ha sido estudiada por John M. Allman, del Instituto de Tecnología de California, y John H. Kaas, de Vanderbilt.


PP
DI
DM+
DM−
M−
M+
V2−
DL−
DL+
MT
TP
V1
V2+
VP+
VA+
IT
CISURA
DE SILVIO
DM−
PP
DM+
DI±
DL−
V2−
V1−
MT−
MT+
DL+
V2+
V1+
VA
VP
+60°
+30°
+10°
0°
−10°
−30°
−60°

ren poco esfuerzo nuestro. Cuando tratamos de pensar en una tarea auténticamente difícil solemos elegir algo como el ajedrez, o las matemáticas, o el aprendizaje de una lengua extranjera. Pocos caen en la cuenta del asombroso logro que es, sin más, el ver. La principal aportación del campo relativamente nuevo de la inteligencia artificial ha consistido no tanto en resolver esta clase de problemas del manejo de información cuanto en patentizar lo tremendamente difíciles que son tales problemas. Si se piensa sobre los cómputos que hay que hacer aunque sólo sea para que pueda reconocerse una escena tan trivial como la de que otra persona cruce la calle, le sobrecoge a uno un sentimiento de pasmo ante el hecho de que esa inmensa serie de minuciosas operaciones se efectúe con tan poco esfuerzo y en tan breve tiempo.

El que podamos ir contando con computadoras cada vez más grandes, más rápidas y más baratas –desarrollo que dista mucho de llegar a su término– nos ha dado alguna idea de lo que supone la rapidez en el cálculo. Por desgracia, la analogía entre una computadora y el cerebro, aunque en algunos aspectos es aprovechable, se presta a malos entendidos. En la computadora la información se procesa a un ritmo rápido y en serie. En el cerebro, el ritmo es muy inferior, pero la información puede ser tratada en millones de canales paralelos. Los elementos que componen una moderna computadora son muy fiables, pero la remoción de sólo uno o dos de ellos puede trastornar todo el proceso del cálculo. En cambio, las neuronas del cerebro son, comparativamente, menos de fiar, pero la eliminación de una pequeña cantidad de las mismas no es probable que produzca ninguna diferencia perceptible en el comportamiento. La computadora trabaja ateniéndose a un código estrictamente binario. El cerebro parece guiarse por métodos de señalización menos rigurosos; en cambio, ajusta probablemente el número y la eficiencia de sus sinapsis, por complejos y sutiles procedimientos, para adaptar su operación a la experiencia. De ahí que no haya por qué sorprenderse de que, si bien la computadora puede hacer con rapidez y exactitud largos y complicados cálculos aritméticos, tarea para la que estamos pobremente dotados los humanos, nosotros seamos capaces de reconocer configuraciones de maneras a las que ninguna computadora actual puede ni siquiera aproximarse.

No sería demasiado de extrañar que el instrumento teórico apropiado para abordar tales problemas resultara ser la teoría de la comunicación. Hasta ahora, la aplicación de la teoría de la comunicación a la percepción visual se ha limitado principalmente a los primeros pasos de la senda visual. Por ejemplo, se están invocando dos teoremas de procesamiento de información –el teorema del muestreo y el teorema de Logan del cruce en el cero– para explicar cómo la información enviada por un canal limitado, cual es el nervio óptico, puede en principio ser expresada con mayor detalle en el córtex visual del cerebro. Además David Marr, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, ha esbozado algunos de los tipos de cómputo que nuestro cerebro ha de efectuar para que veamos las cosas como las vemos. Esto nos ha hecho caer en la cuenta de lo complejo que es el problema, pero hasta ahora no ha aclarado de forma especial cuáles sean los mecanismos que entran en juego. Todavía no tenemos ninguna descripción de la percepción consciente que esclarezca nuestra muy directa experiencia de la misma. Hay más de un indicio que permite conjeturar que tales fenómenos se producen a resultas de que las vías de computación actúan sobre sí mismas de algún modo; pero el caso es que no se sabe exactamente cómo. Y escapándosenos la solución de este problema central, lo único que podemos hacer es dedicarnos a estudiar otros problemas más locales y de detalle, en la esperanza de que, al tratar de resolver éstos, demos alguna vez con el planteamiento certero de los más difíciles problemas de conjunto.

En términos generales, ¿qué aparato capacita al cerebro para realizar su extraordinario trabajo? El número de componentes (las neuronas) de que consta el cerebro es, aproximadamente, del orden de 10^{11}. El número de sinapsis, o conexiones entre las neuronas, es de unas 10^{15}. Cada neurona recibe un promedio de varios millares de entradas distintas y se conecta con otras muchas neuronas. La disposición física de la mayoría de los componentes no es muy limpia: las dendritas, o fibras cortas, de las neuronas vecinas están intrincadamente entrelazadas, aun cuando por lo común no se tocan unas con otras; entre las dendritas se ramifican los axones, o fibras largas de las neuronas, muchos de los cuales suelen tener millares de puntos de contacto. Ya se comprende que, si se pudiera trazar una representación diagramática de las conexiones de estas fibras, sería extremadamente intrincada.

Y ¿cómo abrir alguna vereda en tan

impenetrable jungla? Un método tradicional es el de extirpar porciones del cerebro para ver cómo se altera el comportamiento. Esto se puede hacer con animales de experimentación, aunque pocas ablaciones resultan tan precisas como se quisiera. En los seres humanos son los golpes, los tumores y las lesiones los que proporcionan accidentalmente los casos experimentales, pero aquí es más arduo aún definir exactamente el deterioro. No obstante, estos experimentos han suministrado mucha información valiosa. Se imponen dos conclusiones principales. La primera es que las diferentes regiones del cerebro realizan diferentes tareas. La realización defectuosa resultante del deterioro de una región suele ser muy distinta de la que resulta del deterioro de otra región diferente. La segunda conclusión es un tanto inesperada. Algunos experimentos ponen de manifiesto que el cerebro trata la información de modos muy diversos de los que pudiéramos haber conjeturado. Procesos que habríamos supuesto que se producían en un mismo sitio, tales como el reconocimiento de las letras y el reconocimiento de los números, resulta que se producen en sitios diferentes. La recíproca también puede ser verdadera: procesos que hubiésemos dicho que iban por separado pueden resultar influidos por el deterioro de una única área.

Esto nos lleva a indicar una de las más importantes precauciones que debe tomar el investigador del cerebro: nuestra introspección nos engaña a todos los niveles. Aplíquelo el estudioso no sólo ante los procesos complicados, sino también al considerar los que parecen más sencillos. Quien no haya reflexionado sobre estos asuntos quizá crea que tiene una visión detallada de todas las porciones de mundo que se ofrecen simultáneamente a su vista. Aunque advierte bien que lo que ve "con el rabillo del ojo" no lo ve muy claramente, acaso no aprecie con exactitud cuán reducida es la ventana de alta definición a través de la cual construye él la mayor parte de su representación del mundo visible. Como por el hecho de mover los ojos puede reunir a voluntad los detalles de cualquier porción del mundo que haya ante él, tiene la impresión general de que ese trozo de mundo está "ahí todo el tiempo".

Una ilustración quizá más vívida la constituye la existencia de un punto ciego en cada ojo. No todos caen en la cuenta de que tenemos este punto ciego, aunque es cosa fácil probarlo. Lo notable es que no veamos un agujero o un vacío en nuestro campo visual. La razón es, en parte, que no tenemos los medios de detectar los bordes del agujero y, también en parte, que nuestro cerebro llena el agujero con información visual tomada en préstamo de las zonas vecinas inmediatas. Nuestra capacidad de engañarnos acerca de cómo funciona nuestro cerebro es casi ilimitada, sobre todo porque lo que a este respecto podemos afirmar es sólo una fracción pequeñísima de lo que sucede dentro de nuestra cabeza. Por eso es por lo que la filosofía ha sido en gran parte estéril durante más de 2.000 años y probablemente seguirá siéndolo hasta que los filósofos aprendan a entender el lenguaje del proceso de la información.

Mas esto no equivale a decir que haya que abandonar del todo el estudio introspectivo de nuestros procesos mentales, como los conductistas han tratado de hacerlo. Pues ello sería tanto como descartar uno de los más significativos atributos de lo que estamos tratando de estudiar. La verdad sigue siendo que la evidencia introspectiva nunca debe aceptarse por su valor aparente, sino que hay que explicarla en términos distintos de los suyos propios.

El problema fundamental es que casi todos los procesos que podemos estudiar observando la totalidad de un comportamiento (el de leer, pongamos por caso) implican la compleja interacción de muchas regiones del cerebro diferentes, cada una con su modo peculiar de tratar la información. Sólo tenemos una idea muy esquemática y pobre de cómo reconocer y clasificar estas regiones distintas. Aunque nuestro conocimiento de cómo están conectadas entre sí va aumentando rápidamente, dista mucho todavía de ser completo tanto cualitativa como cuantitativamente. Más aún, raras veces sabemos qué operación está ejecutando cada región, o sea, cómo se relacionan las salidas con las entradas y hay casos en los que no tenemos ni la menor idea de lo que está pasando.

Esta es la razón principal de que la psicología pura resulte, si se la mide con los patrones de la ciencia rigurosa, más bien frustrante. No es que no pueda ser cuantitativa. La rama de la misma a la que, bastante curiosamente, se da el nombre de psicofísica es, por cierto, cuantitativa, y a menudo lo es de un modo muy fino e imaginativo. La dificultad básica es que la psicología intenta tratar el cerebro como si fuese una caja negra. El experimentador estudia las entradas y las salidas y a partir de los resultados procura deducir la estructura y

el funcionamiento del interior de la caja. Tal enfoque no es necesariamente malo. Durante muchos años la genética fue como una caja negra para los investigadores: se trató, con algún éxito, de deducir la estructura y la función del material genético a base de cruzamientos controlados. En realidad, mucha biología válida está hecha por el método de la caja negra. Esto puede ocurrir a todos los niveles. Para la precedente generación de bioquímicos un enzima era una caja negra. Hoy día muchos enzimólogos estudian la estructura del enzima tratando de correlacionarla con el comportamiento enzimático. La caja negra de un hombre es el problema de otro.

La dificultad de habérselas con una caja negra consiste en que, a no ser que la tal caja sea de suyo muy simple, se llega pronto a una fase en la que varias teorías rivales explican todas ellas igualmente bien los resultados observados. Los intentos de decidir entre las mismas acaban siendo en muchos casos infructuosos, pues a medida que se hacen más experimentos se revelan más y más complejidades. En este punto no cabe otra elección que la de echar un vistazo dentro de la caja para ver si el asunto ha de decidirse de un modo o de otro.

Lo que sabemos del cerebro, según lo indican los demás artículos de este número de la revista, nos está diciendo dos cosas. El cerebro es sin duda tan complejo que las posibilidades de llegar a predecir su comportamiento a base tan sólo de un estudio de sus partes son demasiado remotas y no vale la pena considerarlas. Esa misma complejidad nos advierte también que quien la aborde por los procedimientos tipo caja negra de la psicología pura tendrá que ser muy afortunado para no atascarse. La psicología es esencial. Lo que el organismo realmente hace sólo lo podemos saber observándolo. Pero es probable que la psicología sola sea estéril. Hay que combinar el estudio del comportamiento con estudios paralelos del interior del cerebro. Un buen ejemplo es el trabajo de Roger W. Sperry y sus colegas del Instituto de Tecnología de California sobre pacientes con el "cerebro dividido": sujetos a los que se les habían seccionado las conexiones entre los dos hemisferios cerebrales. Otro ejemplo es el del uso de desoxiglucosa para marcar regiones del cerebro que son más activas de lo ordinario mientras un animal de experimentación realiza una tarea determinada. Así, el estudio de la neuroanatomía y de la neurofisiología puede combinarse con los estudios del comportamiento. Debemos estudiar la estructura y la función, pero no sólo desde fuera de la caja negra sino también por dentro de la misma.

El bisoño en tales materias, tras retroceder asustado por las complicaciones de la neuroanatomía, se siente un tanto recompensado al enterarse de que esta temática se ha convertido recientemente en una de las más estimulantes de la neurobiología. La razón es que, aun cuando, hablando en general, el diagrama de las conexiones del cerebro sea un embrollo, estudios recientes han mostrado que es bastante más metódico de lo que se pensaba sólo unos pocos años atrás. Esta revolución se está llevando a cabo en gran parte gracias a la introducción de nuevas técnicas experimentales tomadas de la bioquímica, en particular gracias al empleo de aminoácidos marcados con átomos radiactivos y del enzima peroxidasa del rábano silvestre para rastrear las conexiones, así como al empleo de desoxiglucosa marcada radiactivamente para señalar las regiones en las que las neuronas son más activas. También ha sido muy fructífero el uso de anticuerpos específicos para colorear una determinada clase de neuronas. La nueva y poderosa técnica de los anticuerpos monoespecíficos (monoclonales), que se está acabando de poner a punto, es de esperar que sirva aún de mayor ayuda para clasificar las neuronas repartiéndolas en grupos significativos y para esclarecer su distribución tridimensional. Sin embargo, los problemas son tan formidables que puede decirse con bastante certeza que, como no se apliquen aún más métodos nuevos, el progreso será lento. La extraordinaria pujanza reciente de la biología molecular ha sido potenciada por la deliberada búsqueda de nuevos métodos (por ejemplo, los ideados para determinar rápidamente la secuencia de bases en el ADN).

Al igual que la neuroanatomía, también la neurofisiología se ha venido desarrollando con rapidez, sobre todo en los años transcurridos desde que se hizo posible registrar los impulsos de las neuronas por separado y no ya sólo los de grupos de células. El clásico trabajo de Hubel y Wiesel sobre el córtex visual es un buen ejemplo. Pero también aquí sospecha uno que se hará necesario un cambio de proceder. En particular, tal vez sea importante tomar registros de muchas neuronas independiente y simultáneamente, explotando las nuevas oportunidades que nos brinda la técnica microelectrónica. Esta posibilitaría asimismo el estudiar con mayor eficacia las respuestas a pautas más complejas, como por ejemplo la respuesta a dos o tres líneas paralelas en el campo visual más bien que la respuesta a una sola.

Tanto en neuroanatomía como en neurofisiología es escasa la proporción en que se están obteniendo nuevos datos si se la compara con la información total contenida en el sistema. De aquí que un papel importante que ha de desempeñar la teoría en neurobiología sea el de no tratar meramente de crear teorías correctas y detalladas de los procesos neurales (tarea que puede ser extremadamente dificultosa), sino el de indicar qué rasgos sería más útil estudiar, y sobre todo medir, para ver qué clase de teoría se necesita. A nada conduce el pedir imposibles, como, pongamos por caso, el exacto diagrama de las conexiones de un milímetro cúbico de tejido cerebral y la forma en que funcionan absolutamente todas sus neuronas. El quid está en tratar de señalar qué información fácilmente obtenible sería la más útil y, algo más arduo aún, cuál podría obtenerse en un tiempo razonable introduciendo métodos nuevos y factibles. A veces el formular con claridad una exigencia es tener ya medio camino andado para saber cómo cumplirla. Por ejemplo, sería de inestimable valor disponer de un método que hiciera posible que, inyectando una sustancia a una neurona, se coloreasen inmediatamente con nitidez todas las neuronas conectadas a aquélla y no las demás. Y no menos inapreciable sería el método que permitiera desactivar todas las neuronas de determinadas características, dejando las otras más o menos sin alterar.

¿Hasta dónde hemos llegado en la actualidad? Los artículos de este número de la revista dan una idea general bastante buena de los progresos que se han hecho. Lo que a todas luces falta aún es un amplio marco de ideas dentro del cual puedan interpretarse coherentemente todos esos enfoques distintos. La bioquímica y la genética se hallaron en un estado parecido hasta que se produjo la revolución en la biología molecular. No es que la mayoría de los neurobiólogos no tengan cierta idea general de lo que sucede en su materia. El inconveniente está en que la idea no llega a formularse con precisión: al querer captarla se esfuma. La naturaleza de la percepción, los correlatos neuronales de la memoria a largo plazo, la función del sueño –por poner unos pocos ejemplos– tienen todos esta característica.

¿Cómo debería, pues, construirse una teoría general acerca del cerebro? Hay, al parecer, tres grandes directrices res-

trictivas. La primera es la naturaleza del mundo físico. Este mundo en el que vivimos la vida de cada día no es una masa amorfa: consta de objetos, que suelen ocupar espacio y que, aunque puedan moverse respecto a otros objetos, suelen conservar su tamaño y su forma. Visualmente, un objeto tiene superficies, perfiles, color y otras cualidades. También puede emitir sonidos u olores. Sin estudiar demasiado la cuestión, uno tiende ciertamente a suponer que, sea cual fuere el proceso que siga al entrar en el cerebro, la información estará relacionada con las invariantes o semiinvariantes del mundo exterior accesibles a los sentidos.

La experimentación prueba, a menudo de maneras inesperadas, que tal es lo que sucede. Un buen ejemplo de esto es el tipo de la percepción del color que se produjo en los experimentos realizados por Edwin H. Land. Podría haberse imaginado que ante una extensa mancha de color se percibiría el color de la luz que procediese concretamente de ella e incidiese en la retina. Pues bien, lo cierto es que en la mayoría de los casos el color es producido por una combinación del color de la luz que incide sobre el objeto y de la reflectividad que para el color tiene esa parte de la superficie del objeto. Por curioso que parezca, el cerebro se las arregla para extraer de los datos visuales esta última información, pudiendo compensar en gran parte la naturaleza de la luz incidente. Lo que percibimos corresponde más estrictamente a la reflectividad de la superficie, que es una propiedad del objeto mismo.

Notable demostración de este tipo de fenómeno la tenemos en el Exploratorium de San Francisco, aunque en este caso las superficies presentan diferentes tonalidades de gris, desde el casi blanco hasta el próximo al negro. La iluminación, cuya fuente se mantiene oculta, es desigual, siendo mucho mayor en la parte inferior de la instalación que en su parte superior. Cerca de la base un área parece casi negra, mientras que otra, arriba, parece casi blanca. Unos pequeños tubos permiten ver cada mancha por separado. Pues bien, mirando así por los tubos resulta que ¡las dos manchas son exactamente del mismo tono de gris! Cuando mi esposa, que es artista, vio la demostración, quedó asombrada y dijo que allí había algún truco. Pero de lo que no se había percatado es de que, en cierto sentido, todo cuanto ella ve es un truco que le juega su cerebro.

La segunda restricción es la que imponen la bioquímica, la genética y la

embriología. El sistema nervioso no está hecho de semiconductores metálicos o inorgánicos, sino de células especializadas. El impulso que recorre un axón viaja a velocidades modestas en comparación con la de la luz (aunque la neurona puede valerse de ciertos recursos para acelerarlo), limitación impuesta por la bioquímica. Aunque iones inorgánicos como los del sodio y el potasio desempeñan un amplio papel en la actividad neuronal, no hay por qué sorprenderse de que las moléculas que transmiten el impulso nervioso de una neurona a la contigua sean orgánicas, pues algunas de ellas son fáciles de fabricar. Lo sorprendente es que el mismo transmisor sirva en tan diferentes sitios, limitación impuesta probablemente por la evolución.

El último extremo de un axón está muy alejado del punto más próximo de síntesis proteínica (aparte de la mitocondria en el seno del axón) y esto quizás imponga limitaciones a la velocidad con que puedan producirse ciertos cambios bioquímicos en él. Es probable que haya algunos tipos de circuitos neuronales que el organismo pueda realizar con relativa facilidad y otros tipos que no estén a su alcance. Por lo que sabemos, puede que a los genes de un organismo superior les sea difícil establecer el diagrama de conexiones más que con un grado de precisión muy limitado, sobre todo si entran en juego grandes cantidades de células. Por ejemplo, la exacta reticulación necesaria para la visión estereoscópica puede ser difícil de lograr sin la ayuda de alguna exposición al mundo real externo, quizá porque los sistemas asociados a los dos ojos no puedan construirse probablemente con la precisión requerida.

Tal vez haya otras restricciones. Tal vez le sea difícil a la neurona disponer los materiales de suerte que un transmisor descargue en una rama de su árbol axónico y otro segundo transmisor descargue en otra rama (como lo sugirió hace muchos años Sir Henry Dale). Quizás este principio esté tras el caso descrito por Eric Kandel en este mismo número [véase "Pequeños sistemas de neuronas", por Eric R. Kandel], en el que un transmisor producido por una célula excitaba varias células, inhibía otras y ejercía una influencia mixta sobre un tercer tipo de células.

La tercera limitación la imponen las matemáticas y, en particular, la teoría de la comunicación. A algunos, tales resultados pueden parecerles, al principio, todo lo contrario de evidentes. Hay circunstancias en las que una distribución o un patrón pueden ser reconstruidos perfectamente a partir de una pequeña muestra de los mismos tomada a intervalos regulares. La información se puede almacenar distributivamente, como en un holograma, de tal modo que quitando una parte de lo almacenado no se suprima ninguna parte del cuadro, aunque se degrade un poco la calidad de la imagen entera.

Se sentiría uno tentado a introducir una cuarta reserva si no fuese porque la experiencia ha demostrado que no es muy fiable. Esta restricción es la impuesta por la evolución. Indudablemente, todos los organismos y sus componentes son el resultado de un largo proceso evolutivo, y esto no conviene olvidarlo nunca. Pero es insensato asegurar que la evolución no pudo haber hecho esto o debió hacer aquello, salvo en los términos más generales posibles. Una buena regla de trabajo para el biólogo es la de pensar que la evolución es mucho más lista que él. Lo cual no quiere decir que los estudios biológicos comparativos no sugieran que una cierta estructura está asociada frecuentemente con una función particular. La comparación taxonómica de los productos de la evolución puede ser sugerente, pero siempre es menester que tales sugerencias las confirme un experimento directo.

Sea como fuere, las tres primeras constricciones o limitaciones impuestas las entendemos sólo en parte. El proceso de análisis del mundo que nos rodea no siempre apunta con franqueza a sus rasgos más significativos. Muchas cuestiones graves de la embriología quedan por responder. La teoría de la información es una rama del conocimiento relativamente nueva. Por tanto, aunque sean posibles las conjeturas y las sugerencias a partir de esas tres directrices limitativas, es raro encontrarse con tantas imposiciones como para que una teoría se destaque prácticamente de las demás. Nuestros cerebros podrían procesar información de tantos modos diferentes que sin mucha ayuda de datos experimentales directos (que más bien suelen escasear) es improbable que atinemos con una descripción teórica correcta.

¿Hay alguna idea que debamos evitar? Pienso que sí, que hay por lo menos una: la falacia del homúnculo. Recientemente trataba yo de explicarle a una mujer inteligente el problema que supone comprender cómo es que percibimos alguna cosa, la que sea, y advertía que no estaba logrando el menor éxito: ella no podía entender por qué tenía que haber ahí problema alguno. Finalmente, desesperando ya, le pregunté cómo se figuraba que veía ella el mundo. Me contestó que, probablemente, habría en alguna parte de su cabeza algo así como un pequeño aparato de televisión. "Bien –repuse–. Pero, entonces, ¿quién mira esa televisión?" Con lo cual inmediatamente vio el problema.

La mayoría de los científicos que tratan estos temas no creen que en el cerebro haya ningún homúnculo. Por desgracia es más fácil declarar la falacia que evitar el incurrir en ella. Porque ciertamente tenemos la ilusión del homúnculo: el yo. Es probable que haya alguna buena razón para que esta ilusión persista tan vigorosa. Quizá refleje algún aspecto del control del cerebro sobre todo el individuo, pero de qué naturaleza sea este control no lo hemos averiguado todavía.

Hay otra falacia general que haríamos bien en evitar. Se la podría llamar la falacia de la neurona supersabia. Considérese el caso de una neurona que mande su señal a alguna distancia a lo largo de su axón. ¿Qué es lo que esa señal transmite a una sinapsis receptora? La señal va, por supuesto, codificada en la frecuencia de los impulsos del nervio, pero ¿qué es lo que el mensaje significa? Es fácil incurrir en el hábito de pensar que el mensaje transmite más de lo que realmente transmite.

Tomemos, por ejemplo, una neurona del sistema visual que se dice que es sensible al color. Supongamos que cuando más se activa es al exponérsela a una mancha de luz amarilla. Tendemos a creer que la neurona nos está diciendo que el color de la luz en ese punto es amarillo. Sin embargo, en realidad no es así, pues la mayoría de los receptores de color tienen una amplia curva de respuesta y suelen activarse, por lo menos en algún grado, ante una gama bastante extensa de longitudes de onda. Por consiguiente, un determinado nivel de activación podría causarse o bien por una débil luz amarilla o bien por una fuerte luz roja. Añádase que en la activación de esa neurona concreta pueden haber influido el movimiento de la mancha de luz y su forma y su tamaño particulares. En suma, muchas entradas diferentes, aunque relacionadas, pueden producir el mismo grado de activación.

Como los datos sensoriales que tienen importancia para la neurona presentan muchos aspectos y la actividad de la misma (hablando en general) sólo tiene uno, la información transmitida por cada neurona sola ha de ser por fuerza ambigua. Pero nótese que podemos obtener más información comparando la activación de una neurona con la de

otra o con la de varias. Con un tipo determinado de receptor del color (con los bastoncillos, digamos) no podemos percibir color ninguno, sino solamente matices de gris. Para percibir la luz como coloreada necesitamos por lo menos dos tipos de receptor, cada uno de los cuales tiene una curva de respuesta a las longitudes de onda diferente de la del otro. La experimentación prueba que esto es así: podemos percibir el color con bastoncillos y un tipo de cono.

Adviértase que ello no ocurre exclusivamente con el color. Un solo "detector de bordes" no nos dice en realidad que haya un borde. Lo que detecta es, valga la expresión, "marginalidad" en los datos visuales, o sea, un tipo especial de no-uniformidad en la imagen retiniana, que pudiera ser producido por muchos objetos diferentes. Uno de los objetivos de la neurobiología teórica es tratar de convertir conceptos tan vagos como este de la "marginalidad" en descripciones matemáticamente precisas.

Esta discusión general es aplicable a todos los niveles del sistema nervioso. Manifiesta claramente por qué hemos de procesar los datos neuronales de tan diferentes modos para extraer de ellos información útil.

¿Podemos, no obstante, trazar siquiera un esbozo de cómo se procesa la información? Quizás la manera más fácil de hacerlo sea considerar el sistema visual y, concretamente, el córtex visual del cerebro. A primera vista, un mapa de las respuestas visuales que se producen en el córtex estriado (Area 17) parece ser una representación bastante directa de la mitad del campo visual. Cierto que el mapa tiene una distorsión sistemática, pues una gran porción del mismo está dedicada a la región central, la de superior agudeza, de la retina (la fovea) y, en cambio, la periferia está menos representada. Pero no por eso deja de ser un mapa bastante bien ordenado y razonablemente preciso.

Una inspección más detenida permite comprender que las cosas no son tan simples. Las entradas provenientes del ojo izquierdo se entrelazan con algunos haces que provienen del ojo derecho. Más aún, hay tres tipos distintos de entrada (procedentes del núcleo geniculado lateral) para cada ojo, una entrada principalmente para las células *Y* de la retina (que responden un tanto de pasada) y las otras dos para las células *X*. Además hay importantes entradas procedentes de áreas como la pulvinar y de otras áreas del córtex visual. Las salidas son también múltiples. No existe una sola salida de este area, sino toda una serie de ellas, que en parte son salidas hacia neuronas que forman mapas en otras áreas visuales del córtex y en parte lo son hacia áreas subcorticales, incluyendo una salida relativamente grande que retorna al núcleo geniculado lateral, de donde primero vino gran parte de la entrada. Así que esta porción de la corteza cerebral es una zona de múltiples entradas y múltiples salidas. Añádase que cada una de ellas implica la actividad de grandes cantidades de axones individuales –a millones– por toda el área.

¿Qué procesamiento efectúa el córtex estriado (el área primordialmente visual)? Como puede leerse en el artículo de Hubel y Wiesel, la función principal del córtex estriado es responder a la orientación de las formas que haya en el campo visual. Las neuronas de cada "columna" del córtex estriado responden a una orientación solamente, aunque todas las respuestas pueden ser de varios tipos. Los datos así transformados se envían a continuación a otros sitios.

¿En qué medida se dispersa lateralmente el proceso por el córtex? Lo curioso es que el proceso es bastante local: fuera de una banda de un par de milímetros de anchura son relativamente pocas las interconexiones, si se exceptúan las difusas conexiones axónicas procedentes del tronco cerebral. Dentro de cada pequeña región de esta banda hay muchas neuronas conectadas entre sí (hay unas 100.000 neuronas por milímetro cuadrado de superficie cortical), pero sin casi ninguna conexión directa con las que se ocupan de las partes más distantes del campo visual. (En los macacos, el área total de la superficie lateral del córtex estriado es de unos 1400 milímetros cuadrados.)

Adviértase que aún no hay pruebas firmes de que haya dentro de este área módulos separados. La relación que se da entre sus partes es algo así como la que habría entre los habitantes de una ciudad imaginaria a todos los cuales se les prohibiera alejarse de sus casas más de medio kilómetro: podrían comunicarse con sus vecinos, sobre todo con los más próximos, en el espacio de un kilómetro a la redonda desde cada hogar, pero no tendrían ningún contacto directo con quien viviera más lejos.

Lo notable es que esta descripción, en sus términos más generales, parece aplicable a una gran parte de la corteza cerebral, si no a toda ella. Como es sabido, hay un buen número de áreas visuales distintas, cada una de las cuales forma algún tipo de "mapa" del campo visual. El mono-lechuza tiene por lo menos ocho áreas corticales que son ante todo visuales, y probablemente hay más. Respecto a las áreas auditivas y a las somatestésicas nos encontramos con lo mismo. En el mico, el córtex auditivo tiene por lo menos cuatro áreas distintas aptas para registrar la frecuencia y probablemente la amplitud de los sonidos. La superficie corporal del mico está representada varias veces en las regiones somatestésicas. En todos los casos, las entradas, la mayoría de las cuales interesan a las capas intermedias del córtex, consisten en bandas alternantes de un tipo u otro. Estas entradas se entremezclan todas en el proceso que tiene lugar en las capas superiores e inferiores. Las salidas resultantes del mismo se envían sistemáticamente a otros varios sitios del córtex y de las áreas subcorticales. Una hipótesis aceptable es que, cuando dos áreas se conectan de este modo, la salida de una de ellas se proyecta de manera regular, aunque no necesariamente uniforme, en la superficie de la otra. Más aún, a menudo se da una conexión en el sentido inverso. En el mico, el Area 17 envía una proyección-mapa al Area 18, pero el Area 18 devuelve también algo de su resultado al Area 17. Es probable que las conexiones de retorno no sean difusas sino que constituyan un mapa-proyección inverso. Se desconoce hasta qué punto hay correspondencia exacta entre una proyección-mapa y su inversa. Cabe conjeturar que la correspondencia sea muy precisa.

Una interesante excepción a la regla de que en una capa cortical no se hallan cúmulos claros de neuronas es la de los haces fusiformes a modo de barril o en anillo ("barrel spindles"), estudiados por Thomas A. Woolsey y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y mencionados en el artículo de Maxwell Cowan que puede leerse en este mismo número [véase "Desarrollo del cerebro", por W. Maxwell Cowan]. Cada barril de éstos tiene un grosor de unos 200 milimicrones, y aunque los barriles adyacentes están conectados, las conexiones dentro de un barril son mucho más abundantes. Esto ilustra cómo el córtex puede tratar diminutas entradas que son especialmente discretas más bien que continuas.

¿Será que hay en el córtex un número fijo y calculable de áreas separadas unas de otras? Así lo parece, ciertamente, por lo que respecta a las áreas sensoriales, y probablemente también a las motrices. La única ilustración de este artículo muestra una representación reciente del

córtex visual del mono-lechuza, hecha por John M. Allman y sus colegas en el Instituto de Tecnología de California. En ella se ven las ocho áreas discretas que han podido distinguirse en esta región. Adviértase que el esquema muestra que, aunque cada área está perfectamente delimitada, de suerte que la definición de un área no es en estos casos nada ambigua, el córtex no presenta en esos puntos ninguna marca de insularidades netas. En cada hemisferio el córtex es una capa continua, con un solo contorno, sin interrupciones o girones. No es, pues, sorprendente hallar que hay como un plano especular –para decirlo de algún modo– situado en esas delimitaciones figuradas en el esquema. O, si se prefiere, que las dos representaciones, una a cada lado de la delimitación, están relacionadas: son similares a los dos lados, según se va siguiendo ese límite. Apartándose de él en ángulos rectos al mismo, la dirección del movimiento en el campo visual es la misma en una representación que la del movimiento de apartarse del límite en la otra representación. Mirando atentamente la ilustración, se verá que esta regla sólo es violada en un punto. La regla del plano especular local se cumple también en la representación de los sistemas auditivo y somatestésico, igualmente con pocas excepciones. Esto es precisamente lo que podría esperarse si hubiera una serie de representaciones que, aunque separadas, no por ello dejasen de influirse en cierta medida recíprocamente en sus bordes. Lo cual sugiere, de paso, que cuando en la evolución surgen nuevas áreas funcionales del cerebro, surgen a pares.

Esta representación en áreas discretas ¿es válida para el resto de la corteza cerebral, especialmente para las regiones frontales y para las llamadas regiones asociativas? Por el momento no se sabe, ni siquiera tratándose del mono; mucho menos, pues, del hombre. Lo que ya está claro es que, en cuanto al mono, de la mayor parte de su corteza cerebral puede trazarse un mapa así. Aunque es fácil concebir enfoques en los que la idea misma de área se vendría abajo (esta idea sólo es útil si las varias definiciones distintas de "área" conducen sin ambigüedades a idéntica parcelación o distribución de las áreas), yo más bien creo que puede ser válida para casi todas las zonas de la corteza. Y, si lo es, ¿cuántas áreas distintas hay en la corteza cerebral humana? ¿Más de 50? ¿Quizá menos de 100? Si *post mortem* se pudiese teñir claramente cada área, de modo que viéramos con exactitud cuántas hay, qué tamaño tiene cada una y cómo está conectada con otras, habríamos dado un gran paso adelante.

Hasta aquí he venido hablando solamente de la corteza cerebral, pero la del cerebelo parece ser semejante. También en ella la entrada está ordenada y forma más de una representación. En las dos parecen estar organizadas en bandas las entradas principales. Hay algo en embriología que tiene afición a las bandas o fajas. Esto lo ha demostrado de un modo sorprendente Martha Constantine-Paton, de la Universidad de Princeton, logrando crear, mediante manipulaciones embriológicas, ranas con tres ojos. Normalmente sólo un ojo proyecta sobre un techo óptico, pero en este caso pueden hacerlo dos ojos. Cuando esto sucede, las entradas se reparten en bandas, situación que no se produce en la rana normal.

Además, si examinamos regiones subcorticales tales como el tálamo, encontramos nuevas pruebas de planificación regular. Cada área cortical tiende a representar la región especial que le corresponde del tálamo, a veces con cierto tipo de distribución salteada. Parece que se dan representaciones regulares en otras partes del sistema nervioso central, tales como los ganglios basales, el tronco cerebral, la médula espinal y algunas otras partes. En cada caso necesitamos saber con exactitud cómo parcelar el enorme conjunto de neuronas distribuyéndolas en las más pequeñas unidades significativas, aunque estas unidades combinen hasta cierto punto su actividad con las de las unidades vecinas. En muchos casos las unidades son laminillas o porciones de laminillas. En otros, parecen tener una forma más compacta. Sus entradas y salidas no siempre están dispuestas tan ordenadamente como en el córtex, por lo que la tarea no siempre será sencilla.

Una vez hecho este burdo esbozo de las partes superiores del cerebro, pasaremos a ocuparnos de algunas generalidades sobre la naturaleza de las conexiones. Para ello nos serviremos de dos conceptos bastante simples: el de entramado de precisión y el de redes asociativas.

Siendo así que en el cerebro parece, a veces, que todo esté conectado con todo, en el entramado de precisión las conexiones están hechas de una manera definida y ordenada: sólo ciertas células están en conexión con ciertas otras, y a menudo el modelo de las conexiones se repite en todos los individuos de una misma estirpe animal. El entramado de precisión es frecuente que se dé cuando son más bien pocas las células implicadas, según ocurre en simples invertebra-

dos tales como la *Aplysia*, de la que trata Kandel en su artículo de este número. El pequeño gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans*, estudiado por Sidney Brenner y sus colegas en el Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigación Médica de Cambridge, en Inglaterra, es un buen ejemplo. Todos los individuos de esta especie tienen exactamente 279 neuronas conectadas de forma muy aproximadamente igual en todos ellos. Cantidades mayores de neuronas pueden estar también conectadas en entramados precisos, sobre todo si el modelo celular es repetitivo, como ocurre en el ojo de la mosca. El entramado de precisión no implica que sea imposible el aprendizaje, pues, como lo muestra claramente el artículo de Kandel, la experiencia puede cambiar la fuerza de las conexiones.

Por otra parte, si miramos –en la medida en que nos es conocido– el diagrama de las conexiones de alguna de las áreas cerebrales de un animal más complejo, un área –pongamos por caso– del córtex visual de un mono, vemos dos cosas: que contiene muchas más células y que el entramado de sus conexiones parece ser bastante menos preciso. Es indudable que un lado de la cabeza del mono no está conectado exactamente de la misma manera que el otro lado. Sin embargo, las conexiones del ojo con el córtex visual no son, ni mucho menos, enteramente aleatorias. Como Hubel y Wiesel escriben en su artículo, las conexiones forman un mapa topográfico, aunque no exacto. Las neuronas son de unos cuantos tipos distintos, que no se conectan al azar, si bien es difícil definir el grado preciso de orden que hay en las conexiones. Dentro de una región pequeña se tiene la impresión de que las conexiones exactas son en parte cuestión de suerte. Más aún, una señal que sea simple para el ojo –digamos una breve línea en un punto determinado del campo visual– no suele causar el disparo de un solo detector de borde sino posiblemente de varios millares de ellos. En resumen, la conexión no solamente está planeada para extraer de la entrada determinados rasgos sino que parece tener también algunas de las propiedades de una red asociativa.

Una red asociativa es un diagrama de conexión abstracto que ha sido estudiado por teóricos como Marr, Christopher Longuet-Higgins, Leon Cooper y otros. Tal red tiene un conjunto de canales de entrada (y a veces más de uno) y un conjunto de canales de salida. Cada canal de entrada está conectado con cada canal de salida, pero la fuerza de las conexiones varía. La disposición exacta depende del tipo de red que se considere. La fuerza de las conexiones se ajusta "por experiencia" a base de ciertas reglas bien definidas, ordinariamente de tal modo que las vías que se activen con frecuencia a la vez resulten reforzadas de alguna manera.

Redes de éstas pueden servir para afinar un sistema que haya sido en parte conectado con precisión o para ayudar a obtener una salida compleja cuando adviene una entrada (o mejor todavía una entrada parcial) de algo asociado frecuentemente con ella. Viendo el rostro de una persona, recuerdas el nombre de esa persona (aunque, por desgracia, no en todos los casos). Y hasta puede que seas capaz de recordarlo habiendo visto sólo una parte del rostro de la persona.

El sistema nervioso superior parece ser una combinación extraordinariamente sutil de entramados de precisión y redes asociativas. No está instalado de modo que cada canal de entrada conecte directamente con todos los otros canales de entrada. Y en los animales superiores tampoco parece que esté instalado de una forma precisa. El sistema descansa sobre dos estratagemas para lograr sus fines. Una es la estratagema de la representación múltiple y sucesiva (que incluye la representación recíproca), siendo este factor el que lo aproxima al entramado de precisión. Pero el sistema parece organizar también la trama de las conexiones de manera que localmente –dentro de una región pequeña– conecta de hecho, digámoslo así, todos sus elementos unos con otros. En cada región hay una familia entera de redes asociativas locales que se encabalgan recíprocamente. De ahí que en la primera fase del procesamiento de señales algunas de éstas (por ejemplo un conjunto procedente del ojo y otro conjunto procedente del oído) no se relacionen entre sí. Pero según van pasando las señales de un mapa a otro la representación originaria se va haciendo más difusa y más abstracta (hay mejor respuesta a orientaciones que a manchas, por ejemplo), de suerte que la señal es analizada de modos sucesivamente más complejos en asociación con las señales procedentes de otras entradas.

Cuando el sistema se describe de esta forma, podemos ver inmediatamente que no es una sola inmensa red asociativa. Una red en la que cada neurona reaccionase directamente con todas y cada una de las demás neuronas sería demasiado difícil de instalar y ocuparía excesivo espacio. Por eso la red está subdividida en muchos retículos, dispuestos

algunos en paralelo y otros más en serie. Más aún, la distribución en retículos refleja la estructura del mundo, exterior e interior, y nuestra relación con él. Cada red local está hecha para efectuar sobre su entrada aquellas operaciones particulares que más se necesitan en ese punto para extraer nueva información significativa. Vistos así, muchos rasgos generales del cerebro –las numerosas áreas funcionales, las múltiples conexiones de cada neurona– empiezan a tener algún sentido.

El funcionamiento del cerebro abarca, por descontado, muchos más procesos que los que acabo de esbozar. Debe de haber en él mecanismos especiales para la atención, sobre todo para la atención fija, mecanismos que hagan que aumente la actividad de algunas de sus partes. Debe de haber algún tipo de sistema de control general. Si mi supersimplificada exposición desorienta al lector, le aconsejo que lea el artículo de Walle Nauta y Michael Feirtag publicado en este mismo número, pues en él se muestra con claridad cuán compleja es realmente toda la estructura cerebral [véase "Organización del cerebro", por Walle J. H. Nauta y Michael Feirtag,]. Sin embargo, creo que en el esquema que aquí he trazado pueden verse algunas de las cosas que cabe esperar que hallemos al explorar más detalladamente los procesos neuronales.

¿Qué sistema o qué nivel es más probable que se presten con mayor facilidad al tratamiento experimental? He aquí una pregunta a la que siempre es arduo responder. Según lo indica más arriba Eric R. Kandel, los invertebrados con grandes células conectadas de un modo bastante preciso tienen muchas ventajas, y es virtualmente cierto que algunos de los resultados, intuiciones y técnicas que se han logrado al estudiarlos serán de gran utilidad para resolver los problemas que plantean los sistemas nerviosos de superiores y más complejos organismos. Es, empero, dudoso que todas las respuestas se consigan a base de estudiar a los animales inferiores. Qué animal sea el mejor modelo para el hombre y qué parte del cerebro sea la de más fácil estudio son también preguntas difíciles de responder. El sistema visual de los macacos parece ser muy similar al nuestro. El sistema visual de los gatos es menos similar, pero los gatos tienen otras ventajas para el experimentador. La discusión sobre si es el cerebelo o el córtex visual el sistema mejor como objeto de estudio se ha prolongado durante años. (La entrada del sistema visual es más fácil de controlar, pero su estructura neuronal no es ni con mucho tan regular como la del cerebelo.)

¿Cómo decidir, por ejemplo, si es más oportuno estudiar detalladamente una o más áreas corticales para explicar con exactitud los procesos que en ellas puedan observarse tanto en los aspectos neuroanatómicos como en los neurofisiológicos, o si es, en cambio, preferible tratar cada área como una pequeña caja negra y concentrarse en el estudio de las relaciones entre las áreas corticales? Cabría sostener que las regiones que controlan los sistemas "capacitadores" más difusos, tales como el sistema que se proyecta hacia adelante desde el locus caeruleus, pueden revelarnos más cosas que los sistemas que se ocupan de procesar minuciosamente la información. Pero háganse las elecciones que se hagan sobre qué ponerse a estudiar lo primero, parece indiscutible que nos queda aún un largo camino por recorrer para llegar siquiera a una comprensión esquemática del funcionamiento del cerebro que esté sólidamente basada en la experimentación y en la teoría.

¿Qué probabilidades hay, pues, de lograr un pronto progreso en nuestra comprensión del cerebro? Dado lo mucho que van aumentando nuestros conocimientos acerca de él, ¿podemos esperar que se produzca una especie de gran paso adelante? Esto siempre es posible, pero las perspectivas no son muy alentadoras. Se olvida a veces que la neurobiología ya ha experimentado varios de esos pasos adelante: el descubrir que el impulso nervioso se propagaba axón abajo en forma de "pico", con velocidad y amplitud aproximadamente uniformes, fue uno de ellos. El caer en la cuenta de que la mayoría de las sinapsis suponen transmisión química y, en especial, que las sinapsis pueden ser tanto inhibidoras como excitadoras, fue otro. Estos dos descubrimientos atañen a fenómenos que se originaron en una fase temprana de la evolución animal. Bueno será advertir que los principales descubrimientos que se han producido en biología molecular tienen también que ver con mecanismos que se originaron hace mucho tiempo. Con frecuencia los procesos que subyacen a las complejidades de la naturaleza son simples, pero la evolución los ha solido recargar de barrocas modificaciones y añadiduras. Ver por debajo de éstas la simplicidad subyacente, que en la mayoría de los casos empezó a evolucionar bastante tempranamente, encierra a menudo extraordinarias dificultades.

Todavía hay un problema más. Si se mira en qué partes ha avanzado más deprisa la biología molecular se nota que es en aquellas que tratan de dispositivos unidimensionales (como la determinación de la secuencia de bases en un ácido nucleico o de aminoácidos en una proteína) o dependientes de su capacidad para separar una pequeña porción de un sistema (tal como un enzima) y estudiarla en relativo aislamiento del resto del sistema. En cambio, los problemas en que entran en juego muchas interacciones paralelas casi simultáneas, tales como el problema del predecir cómo se cerrará una cadena de aminoácidos, han hecho pocos progresos. Esta consideración no augura un buen porvenir para los problemas que supone el llegar a comprender el sistema nervioso de los animales superiores, problemas que son casi todos del segundo tipo.

Sin embargo, en genética hubo un descubrimiento, el que se inició con Mendel, que fue un resultado del método de la caja negra (el patrón de cruzamiento de una planta) y proporcionó información a un nivel elevado de organización (el cromosoma). Por tanto, si en el estudio del cerebro llega a producirse uno de estos descubrimientos decisivos, tal vez haya probabilidades de que tenga lugar al nivel del control general de todo el sistema. Si el sistema fuese tan caótico como en ocasiones parece serlo, no nos capacitaría para realizar satisfactoriamente ni las más sencillas tareas. Para poner un ejemplo posible aunque improbable: el descubrimiento de que el proceso cerebral sigue unas fases, ateniéndose a una especie de periodicidad pendular, como ocurre en una computadora, constituiría probablemente un paso adelante importantísimo.

Como se ve por este número monográfico de *Investigación y Ciencia,* se está estudiando con éxito desde muchos ángulos diferentes y ya se han obtenido muchos resultados interesantes y excitantes en estos trabajos. Sólo al reflexionar sobre lo intrincado que es el sistema cerebral entero y sobre las muchas operaciones diferentes que ha de llevar a cabo (de las que en este artículo únicamente hemos tocado unas cuantas) caemos en la cuenta de que nos queda un largo camino por recorrer. Pero nuevos métodos aportan nuevos resultados, y estos nuevos resultados alimentan nuevas ideas, así que no debemos desanimarnos con demasiada facilidad. Ningún estudio científico es de más vital importancia para el hombre que el estudio de su propio cerebro. Toda nuestra visión del universo depende de él.

Juegos matemáticos

En ciertas pautas de números o palabras quizá no haya tanto como salta a la vista

Martin Gardner

"Los matemáticos, como... los poetas, son creadores de pautas."

—G. H. HARDY, *A Mathematician's Apology*

Las hermosas y ordenadas estructuras de la matemática pura ¿han sido descubiertas o son creación de la mente humana? La respuesta dependerá de la personal filosofía de la matemática que se tenga. En cualquier caso, en todas las bellas artes hay pautas y estructuras que tienen importante papel. La naturaleza exhibe fantástica variedad de estructuras —estructuras atómicas, copos de nieve, galaxias espirales, etcétera— que ponen de manifiesto los claros contactos entre las leyes matemáticas y las naturales. No obstante, en todos estos dominios pueden presentarse pautas por el más completo azar, ¡lo mismo que una nube puede tener forma de camello! Este mes echaré, en primer lugar, un vistazo no muy formal a ciertas pautas casuales relacionadas con los números *pi* y *e*, y luego comentaré ciertos extravagantes ejemplos de poesía casual o accidental.

Pi es el más conocido de los números trascendentes, es decir, de los números irracionales que no son raíces de ecuaciones algebraicas de coeficientes enteros. Dado un tiempo suficiente para efectuar los cálculos, se puede determinar exactamente el desarrollo decimal de pi hasta cualquier número finito de cifras; y, en este sentido, el desarrollo decimal de pi no es aleatorio. Sin embargo, considerado el desarrollo como sucesión de dígitos, es tan feo y desordenado como cualquier lista de números generados al azar. Nadie ha podido jamás encontrar en el desarrollo de pi pautas que no puedan ser explicadas como fruto del azar. A pesar de todo, esta desaliñada sucesión, de la que ya se conocen un millón de dígitos, sigue fascinando y cautivando a los numerólogos. No podría sorprendernos que una exploración diligente permitiera descubrir en ella todo tipo de pautas accidentales. El doctor Matrix ya ha señalado unas cuantas, de las que di cuenta en números anteriores. Hay curiosidades relativas a pi aún no comentadas. Por ejemplo, en la página de portada del comentario en 10 tomos escrito por el Dr. Matrix acerca de la Biblia del Rey Jaime se cita a Job 14:16: "Tú numeraste mis pasos" (véase el Capítulo 18 de *The Incredible Dr. Matrix*). Según parece, el Dr. Matrix no cayó en la cuenta de una notable coincidencia: "Job" tiene tres letras, y al añadir 14:16 resulta 3,1416, es decir, el redondeo de pi por la cuarta cifra decimal.

A partir de la cifra decimal 750.150 del desarrollo de pi tropezamos con la curiosa serie ...3537333333338638..., que contiene un tramo de siete cifras 3 consecutivas. (Notemos que va precedida de un 7 y seguida de un 8.) Esta peculiaridad fue descubierta en primer lugar por Donald E. Knuth, profesor de ciencias de computación, cuyos discípulos de la Universidad de Stanford han estado esforzándose para calcular pi con quince millones de cifras. Tan formidable empeño sólo ha llegado a ser factible muy recientemente, y es consecuencia de la invención de mejores algoritmos para multiplicar mediante ordenador y del desarrollo de una nueva fórmula para calcular pi debida a Eugene Salamin. Sazonando con perspicaces recursos el método de cálculo de integrales elípticas debido a Carl Friedrich Gauss, Salamin consiguió una fórmula que converge hacia pi con sorprendente velocidad. Los lectores interesados en la cuestión podrán ver explicada la fórmula en el artículo de Salamin "Computation of π Using Arithmetic-Geometric Mean", en *Mathematics of Computation* (Vol. 30, n.º 135, pp. 565-570; julio, 1976).

En el número de octubre de 1965 de *Eureka*, que anualmente sacan estudiantes de matemática de Cambridge, se señala una extraña pauta en las siete primeras cifras decimales de pi. En ella se combinan los tres números místicos de la numerología medieval (el 1, que representa la unidad de la naturaleza divina, el 3, que representa la Trinidad, y el 7, día de descanso del Señor) con los tres primeros números perfectos (los mínimos números enteros que coinciden con la suma de sus divisores, incluido el 1), en la forma siguiente: el primer decimal de pi es el mínimo número perfecto, 1, sus tres primeros dígitos decimales (141) dan suma igual al segundo número perfecto (6) y los siete primeros números decimales de pi (1415926) suman el tercer número perfecto (28). Además, 1 es "suma" del primer número natural, 6 es suma de los tres primeros números naturales (1 + 2 + 3) y 28 es suma de los siete primeros naturales. Estos tres números son los únicos que son, a la vez, suma de los primeros *n* números naturales y suma de los *n* primeros dígitos decimales de pi.

En ocasiones anteriores he comentado ya la extraordinaria fracción 355/113, que da el valor de pi hasta la sexta cifra decimal. (Véase el capítulo sobre el número pi en *Nuevos Pasatiempos Matemáticos*, Alianza Editorial, Madrid.) G. Stanley Smith ha descubierto que 553/311 es una buena aproximación de la raíz cuadrada de pi, 1,7724538509..., que da correctamente hasta la cuarta cifra decimal. Todavía más notable es que la fracción de Smith casi sea 355/113 con el denominador y numerador escritos en orden inverso. Obsérvese que el denominador de la fracción de Smith comienza por 31. La raíz cúbica de 31 coincide con pi en las tres primeras cifras decimales. La raíz cuadrada de 9,87 (número formado por tres dígitos consecutivos en orden inverso) da todavía una aproximación mejor, pues da pi redondeado en la cuarta cifra decimal.

El segundo de los más famosos números trascendentes es *e*, base del sistema de logaritmos naturales, y que ha sido tema de casi tantos trabajos de numerología como pi. El desarrollo de *e* es 2,718281828... La repetición del grupo 1828 en la sucesión anterior no significa absolutamente nada. Es igualmente irrelevante que las cifras decimales de lugares 16 y 17 de pi y *e* sean iguales (23). Douglas R. Hofstadter ha descubierto una coincidencia todavía más chocante:

1/1 =	1.000
1/2 =	.500
1/3 =	.333
1/4 =	.250
1/5 =	.200
1/6 =	.167
1/7 =	.143
1/8 =	.125
	2.718

¿Suman ***e*** *estas fracciones?*

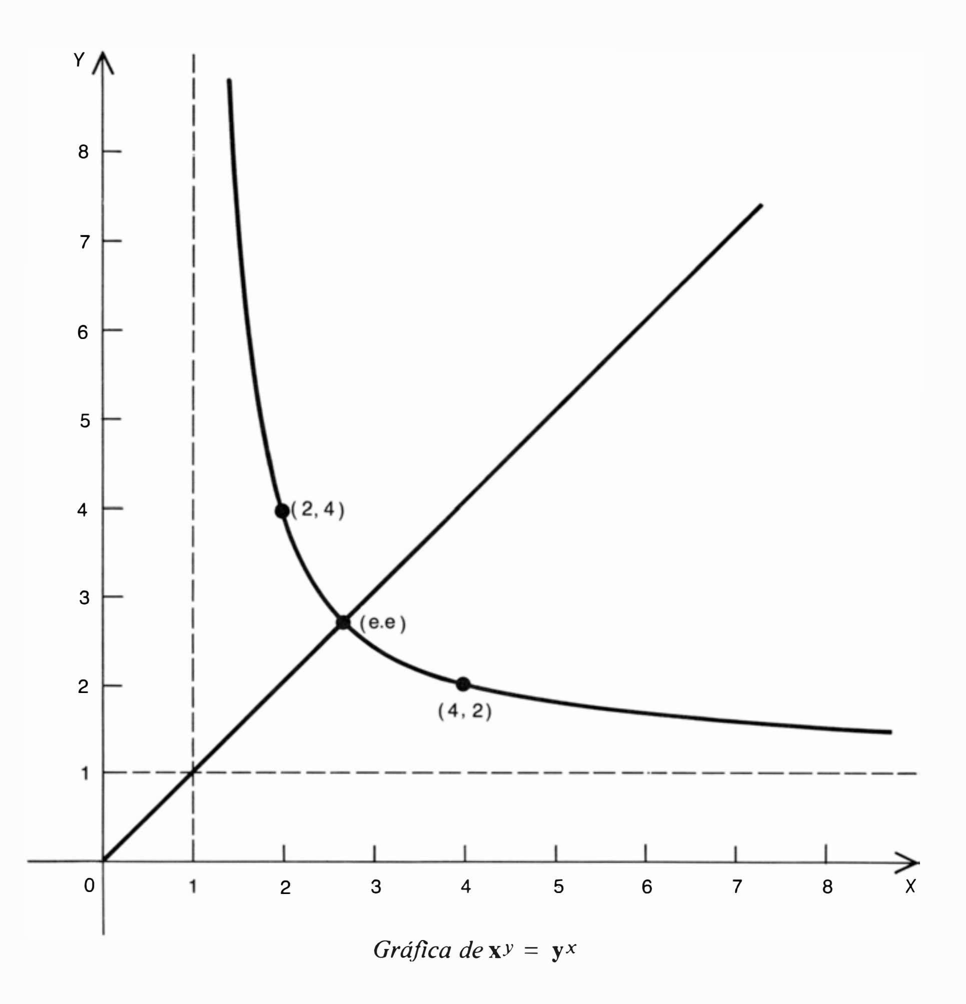
al sumar los recíprocos de los ocho primeros números naturales (tomados en forma decimal y redondeando la tercera cifra decimal cuando la cuarta sea mayor que 5) resultará 2.718, o sea, el valor de e con tres decimales [*véase la ilustración de la página anterior*].

Habida cuenta de la importancia fundamental de pi y e, no es sorprendente que existan multitud de fórmulas sencillas y de rico significado que los relacionen entre sí, como sucede con la fórmula de Euler que mencionábamos el mes pasado. Por otra parte, tampoco es sorprendente que indagando lo bastante puedan hallarse chocantes relaciones entre ambas constantes carentes de significado e interés. Una de las más notables fue recientemente descubierta por R. G. Duggleby, bioquímico de la Universidad de Ottawa, quien ha encontrado que la suma de pi elevado a la cuarta potencia (97,40909...) y de pi elevado a la quinta (306,01968...) es igual a e elevado a la sexta (403,42879...) ¡correcta hasta la cuarta cifra decimal!

Aunque antiguo, todavía es intrigante el problema de demostrar cuál de los números e elevado a pi y pi elevado a e es mayor. (Evidentemente, la demostración no puede consistir en el cálculo de ambos valores, que están bastante próximos: π^e es igual a 22,4591577..., mientras que e^π es 23.1406926...). Los lectores no deben enviarme demostraciones, pues se han publicado ya varias docenas. Una de las más breves se apoya en el hecho, demostrable por cálculo diferencial elemental, de que $x^{1/x}$ alcanza su valor máximo cuando x es igual a e. Por consiguiente $e^{1/e}$ es mayor que $\pi^{1/\pi}$. Multiplicando ambos exponentes por πe y simplificando resulta la desigualdad $e^\pi > \pi^e$. Incidentalmente, ha podido demostrarse que e^π es trascendente, pero todavía se ignora si π^e es racional o irracional. Ni siquiera se sabe si el producto (πe) y la suma ($\pi + e$) de estos números es racional o irracional.

Cuando x es mayor que y, todas las posibles soluciones racionales de la ecuación $x^y = y^x$ están dadas por las fórmulas $x = (1 + 1/n)^{n+1}$ e $y = (1 + 1/n)^n$, siendo n un entero positivo cualquiera. Al hacer $n = 1$ se genera la única posible solución con enteros positivos: $4^2 = 2^4$. Con números enteros hay todavía otra solución. ¿Podrá hallarla el lector antes de que la ofrezca el mes que viene?

La ilustración de esta página muestra la gráfica de la ecuación $x^y = y^x$ cuando x e y son ambos números reales positivos. La línea recta está formada por todas las soluciones donde x e y son iguales, mientras que la curva (que se asemeja a una hipérbola, pero no lo es) contiene todas las soluciones donde x e y tienen valores distintos. A un lado del eje de simetría, x es mayor que y, mientras que en el otro lado sucede al contrario. Las líneas de trazos muestran las asíntotas de la curva. Esta función ha sido generalizada para números negativos, para números complejos e incluso para números transfinitos.



Gráfica de $\mathbf{x}^y = \mathbf{y}^x$

¿Llegan alguna vez los primeros n dígitos de π (que forman la sucesión 3, 31, 314, 3141, ...) a ser cuadrado perfecto? Esta curiosa cuestión ha sido examinada por Wolfgang Haken en su artículo "An Attempt to Understand the Four-Color Theorem", aparecido en *Journal of Graph Theory* (Vol. 1, n.º 3, pp. 193-206; otoño de 1977). (El teorema de los cuatro colores fue demostrado en 1976 por Haken y Kenneth Appel y la revista *Investigación y Ciencia* publicó un extenso artículo suyo.) Consideremos conjetura la respuesta negativa, a saber, que los n primeros dígitos de pi nunca den cuadrado perfecto. Haken opina que la conjetura es correcta, pero que no es demostrable con teoría de conjuntos estándar porque "el desarrollo decimal de pi no tiene prácticamente ninguna relación con los cuadrados perfectos". Haken estima la probabilidad de conjetura falsa en 0,000000001.

Otra extraña cuestión concerniente al número pi ha sido suscitada por George Shombert. Si es verdad que el desarrollo decimal de π no se ajusta a pauta ninguna, entonces en algún lugar de la sucesión infinita de sus dígitos deben encontrarse los n primeros dígitos de e. Análogamente, debe ser posible encontrar los n primeros dígitos de pi dentro del desarrollo de e. Tal observación me dio que pensar. ¿Será posible demostrar que no existe en el interior de la sucesión de pi un punto a partir del cual comience e, y así continúe hasta el infinito, o viceversa? ¿Será posible que uno de estos números contenga totalmente al otro, como en 3,141... 2718... 3141... 2718...? La respuesta a esta última cuestión es decididamente negativa. ¿Se da el lector cuenta del motivo?

Hace unos cuantos años T. E. Lobeck descubrió uno de los modelos accidentales más increíbles en que interviene el número pi. Comenzó con el cuadrado mágico ordinario de 5 por 5, que puede verse en la parte izquierda de la ilustración de la página siguiente, sustituyendo a continuación en él cada número n del cuadrado por el n-enésimo dígito de pi. Resulta de esta forma la matriz que se muestra a la derecha de la ilustración. La suma de los números de cada fila se ve en la parte izquierda de cada una de ellas, y la suma de los números de cada columna, escrita a su pie. Y lo pasmoso es que la suma de cada columna es doble de la suma de alguna fila.

17	24	1	8	15
23	5	7	14	16
4	6	13	20	22
10	12	19	21	3
11	18	25	2	9

24	2	4	3	6	9
23	6	5	2	7	3
25	1	9	9	4	2
29	3	8	8	6	4
17	5	3	3	1	5
	17	29	25	24	23

El cuadrado mágico tradicional ***(izquierda)*** *es transformado según pi* ***(derecha)***

Mucho cuesta creer que esta configuración sea pura coincidencia. Hasta los matemáticos pueden llegar a olvidarse de que si un número suficientemente grande de personas se dedican a juguetear con sucesiones de dígitos aleatorios es sumamente probable que lleguen a tropezarse con pautas sumamente improbables. Casi nadie alcanza a percibir claramente esa verdad fundamental y por ello muchos de nosotros nos sorprendemos indebidamente cuando de entre los billones y billones de posibles formas de coincidencia que puede presentar la vida diaria se produce una determinada. Como Edgar Allan Poe escribió al principio de su cuento "The Mystery of Marie Roget", "pocas personas hay, aun entre los más calmos pensadores, a quienes la sorpresa no haya impelido a una vaga y sin embargo excitante semicreencia en lo sobrenatural, provocada por *coincidencias* de carácter tan maravilloso –en apariencia– que en tanto que *meras* coincidencias el intelecto es incapaz de asimilarlas como tales".

De igual forma que no es sorprendente descubrir pautas en sucesiones desordenadas, como los desarrollos de pi y *e*, tampoco es sorprendente, habida cuenta de la ingente cantidad de sucesiones de palabras que han sido y son publicadas en prosa, tropezar con ejemplos de versificación accidental. No me estoy refiriendo al verso libre, sino a verso con pautas ordenadas de metro y rima, preferentemente ambas. Es trivialmente sencillo tomar un párrafo de prosa retórica o enfática y descomponerlo en líneas que le den apariencia versificada. Así se ha hecho con frecuencia con partes de la Biblia del Rey Jaime, e incluso con párrafos de novelas de Charles Dickens. Cuando William Butler Yeats hizo la compilación de *The Oxford Book of Modern Verse* incluyó en ella un "poema" sobre la Mona Lisa que descubrió en un ensayo de Walter Pater. De manera parecida, en 1945 John S. Barnes publicó un libro titulado *A Stone, A Leaf, A Door,* formado por párrafos en prosa extraídos de novelas de Thomas Wolfe, convenientemente dispuestos en líneas versificadas.

Hará una docena de años se levantó una fugaz ráfaga de interés por la poesía de "hallazgo", comparable al entusiasmo por formas de arte de "descubrimiento" tan deleznables como maderos traídos por las olas. Por aquel entonces, el semanario inglés *The New Statesman* lanzó un concurso con el fin de seleccionar los mejores poemas de hallazgo. Simon and Schuster publicó *Pop Poems,* de Ronald Gross, recopilación de verso libre que Gross descubrió en recetarios de cocina, anuncios, pólizas de seguro, impresos de recaudación fiscal, necrológicas de periódico y diversos otros lugares no menos inesperados. Varias antologías de verso libre "descubierto" fueron publicadas por el poeta John Robert Colombo en Canadá. En *Telephone Poles and Other Poems,* de John Updike, se puede ver un "poema" con el que el autor se tropezó durante la lectura de la prosa de James Boswell en *Life of Samuel Johnson.*

No sólo dejaré de lado la versificación libre, de hallazgo, sino que prescindiré de ciertos poemas que a veces el autor deliberadamente oculta en su prosa. Por ejemplo, Washington Irving ocultó 22 versos pentámetros yámbicos en el primer párrafo del sexto libro de su *History of New York,* que escribió con el pseudónimo de Diedrich Knickerbocker. (Su poema empieza: "But now the war-drum rumbles from afar...".) A Lewis Carroll le encantaba escribir cartas a niñas pequeñas, que, aparentemente redactadas en prosa, estaban en realidad compuestas en verso, con metro y rima. Su introducción en prosa al largo poema "Hiawatha's Photographing" tiene el mismo rítmico tan-tan que el poema en sí. En ocasiones, James Branch Cabell gustaba de camuflar poemas en el texto de sus novelas; en *This Side of Paradise,* de F. Scott Fitzgerald, muchos párrafos descriptivos, en letra cursiva, resultan poemas rimados al leerlos convenientemente. De cuando en cuando, un periodista escribe en verso una crónica, presentándola como si de prosa se tratase. Por ejemplo, el comentario crítico de una exposición de pintura, publicada en el *The New York Times* del 27 de diciembre de 1964 con la firma de John Canaday, estaba enteramente formada por pareados rimados, que ocupaban toda una página de texto en prosa.

Así pues, al hablar de poemas casuales me estoy refiriendo a textos que, sin pretenderlo, tienen la misma estructura que la poesía rimada. En lengua inglesa, el ejemplo más famoso se encuentra en *An Elementary Treatise on Mechanics* (1819), de William Whewell. Salió a la luz durante una cena celebrada en Cambridge en honor de Whewell, quien era Master del Trinity College. Un geólogo, Adam Sedgwick, pidió la palabra y preguntó si alguien sabía quién había compuesto la siguiente estrofa:

And hence no force, however great,
  Can stretch a cord, however fine,
  Into a horizontal line
That shall be absolutely straight.

(Traducción libre:
  Ninguna fuerza,
  ni aun la más brutal,
  ninguna cuerda,
  por fina y perfecta,
  podrá tensar
  hasta un horizontal
  absolutamente recta.)

A pesar de que la misma forma de estrofa había sido utilizada por Tennyson en "In Memoriam", nadie supo reconocer estos versos concretos. Sedgwick reveló entonces haber extraído la cita de la página 44 del primer volumen del tratado de Whewell, tomándose la libertad de pulir un poco la última línea, que originalmente decía "Which is accurately straight". A Whewell le causó tan poca gracia, que en la siguiente edición de su libro hizo modificar el párrafo. Posteriormente, Whewell publicó un volumen de poemas, titulado *Sunday Thoughts and Other Verses,* pero de sus ripios únicamente se recuerdan hoy los casuales.

Un espléndido espécimen de ripio casual se encuentra en el segundo discurso inaugural de Lincoln:

Fondly do we hope,
  Fervently do we pray,
That this mighty scourge of war
  May speedily pass away.

Yet, if it God wills
That it continue until...

(Rogaremos con fervor,
con indulgente esperanza,
que la guerra y la venganza
pronto concluyan su horror.
Mas si Dios quisiera
que este azote prosiguiera...)

En su primer libro de poemas, *Treasury Holiday*, William Harmon señala que la Declaración de Independencia norteamericana comienza por dos palabras consonantes "When in...", que la Constitución comienza "We the...", y que las palabras iniciales del Discurso de Gettysburg son "Four score...". El segundo libro de poesía de Harmon se abre con "We see...", y su introducción al *Oxford Book of American Light Verse* comienza "Those o's". También Harmon me hace notar que Dickens, en *Bleak House,* comienza con una frase bisílaba: "London."

En todos los idiomas importantes hay innumerables ejemplos más de verso casual. He aquí dos con las que me tropecé yo mismo al ojear el *New York Times*. James Thurber concluyó su artículo "The Quality of Mirth" (21 de febrero de 1960) de esta forma:

If they are right and we are wrong,
I shall return to the dignity
of the printed page where it may be
That I belong.

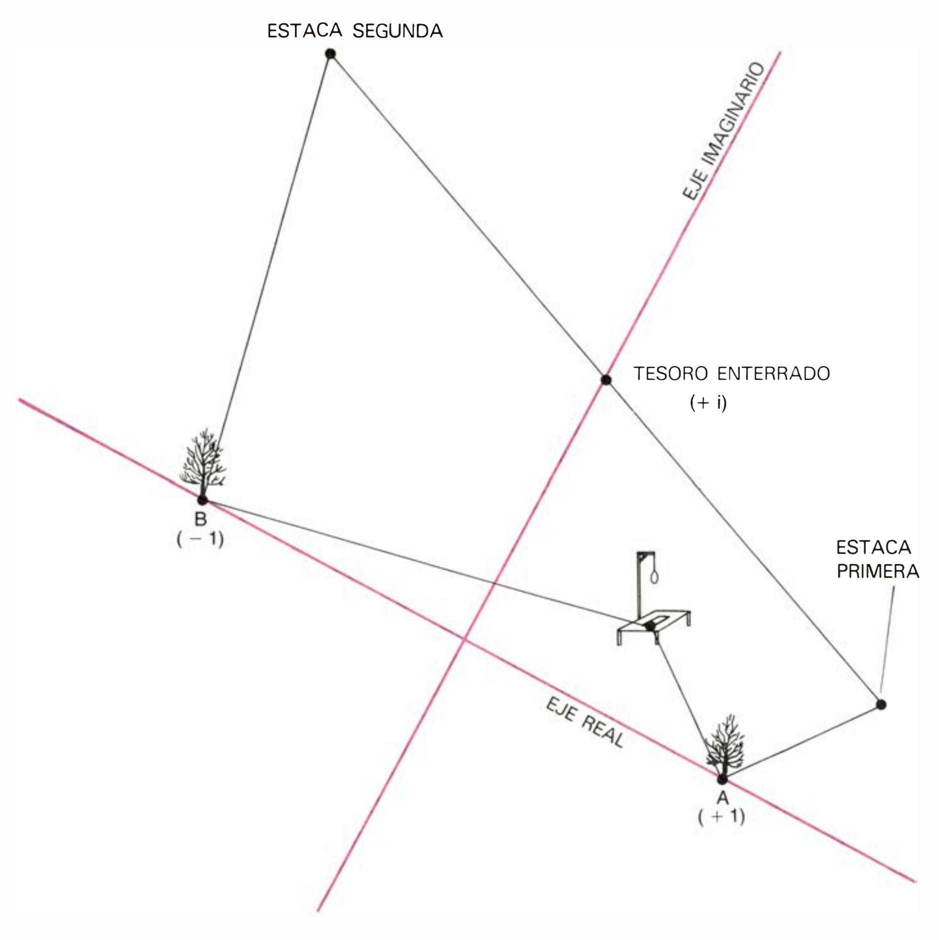
(Si aciertan ellos, y nosotros no,
retornaré a la dignidad
de la hoja impresa, a que quizás
yo me debiera.)

Y el primer párrafo de la columna de James Reston, titulada "La última oportunidad del Presidente Ford" (16 de enero, 1976) termina diciendo:

This is the sound of prominent men
Prodded by their wives
Cleaning out the attic
And fleeing for their lives.

(Así suenan las voces de hombres eminentes
–aguijados por su esposa–
cuando tienen que embalar los trastos
y poner pies en polvorosa.)

A modo de recíproco del poema involuntario encontramos el poema intencionado que por alguna mala pasada del lenguaje queda tullido en alguno de sus versos. Fijémonos en este grosero cuarteto tomado de "Daisy", por lo demás hermosa y lírica página de Francis Thompson:



Solución al problema del tesoro, del mes pasado

Her beauty smoothed earth's furrowed face!
   She gave me tokens three:–
A look, a word of her winsome mouth,
   And a wild raspberry.

(Además del significado que pretendía su autor, podría entenderse que

"¡Su belleza alisaba de la tierra la fruncida faz!
   Tres presentes me hizo ella:
Una mirada, una palabra de su boca graciosa,
   Y una salvaje pedorreta.)

Para terminar, en la primera versión de "Maple", de Robert Frost, podía leerse el verso "Her mother's bedroom was her father's still" (que alguien podría entender como "La alcoba de su madre era el descanso de su padre"). Un atento corrector de pruebas detectó la inconveniencia, y Frost cambió la última palabra poniendo "yet".

El problema de hallar el tesoro enterrado, propuesto por George Gamow y que se presentó el mes pasado, puede resolverse sin conocer la situación de la horca, como sigue. Se traza una línea recta que pase por los árboles *A* y *B*, como se indica en la ilustración de la página anterior, recta que llamaremos "eje real" del plano complejo. Se traza después una perpendicular por el punto medio, entre los árboles *A* y *B*, que será el eje imaginario. Imaginemos que el árbol *A* corresponde al punto que representa al número real 1, y que el árbol *B* corresponda a -1. Tomemos como emplazamiento de la horca un punto cualquiera.

Entonces, si se siguen las instrucciones del pergamino, resultará evidente que, independientemente de donde estuviera situada la horca, el tesoro se encuentra en el punto $+i$ del eje imaginario. Puede fácilmente demostrarse esta observación aplicando las reglas de manipulación de números del plano complejo. El problema se encuentra en el segundo capítulo del conocido libro de Gamow *One Two Three –Infinity*.

Michael Zallakian y Nelson P. Lande fueron los primeros en hacerme ver que al analizar la noción de tiempo en la sección del número de mayo tergiversé un razonamiento de Sydney S. Shoemaker. Cuando yo reseñé que Shoemaker proponía que el tiempo podría detenerse y volver a echar a andar más tarde, me estaba refiriendo al concepto de detención del tiempo en su acepción más ordinaria, a saber, la suspensión del cambio. En realidad, el tiempo no puede "moverse" más de lo que pueda la longitud "extenderse". Mi intención era expresar la idea de que el tiempo ordinario (en el sentido de cambio) puede detenerse, mientras que continúa avanzando un "hipertiempo". Mis críticos tienen razón, sin embargo, al decir que esta formulación da por sentado lo que se quería probar. El propósito de Shoemaker era mostrar que si bien el cambio requiere tiempo, puede no suceder a la inversa y que, por ello, tiene sentido decir que el tiempo ordinario persiste aunque no suceda nada en ningún lugar del universo.

Muchos lectores me señalaron errores en el análisis del tatetí de Harary (junio de 1979). En primer lugar, la estrategia dada como vencedora del juego de dominó con evitación no funciona en un tablero de 3 por 3. Y para el animal Knobby, de cuatro casillas, el movimiento número *m* es 4, y no 5, con lo que este animal es vencedor económico. Finalmente, en la ilustración de la página 100 de dicho número, el segundo animal correspondiente a la tercera pauta de teselación no es detenido por dicha pauta, sino por la primera.

En la sección "Ciencia y sociedad" del número de marzo de esta revista se dio noticia del descubrimiento de 25-ésimo número primo de Mersenne. Los números primos de Mersenne son de la forma $2^n - 1$, y el que nos ocupa, descubierto por dos adolescentes. Laura Nickel y Curt Noll, es $2^{21.701}-1$. En febrero de este año, Noll volvió a pasar su programa, llamado "Mersenner", y obtuvo otro más: $2^{23.209}-1$. Dos semanas más tarde, el mismo número primo fue redescubierto en el Lawrence Livermore Laboratory, en California, mediante un programa distinto, preparado por David Slowinski, de Cray Research, Inc., con ayuda de Harry L. Nelson. Su programa, funcionando en el computador Cray-1, prosiguió la búsqueda, y el 8 de abril descubrieron otro primo de Mersenne más: $2^{44.497}-1$. Este número, que hace el 27 de la serie de Mersenne consta de 13.395 dígitos, y es el máximo número primo conocido. (Todo número primo de Mersenne genera un número perfecto, y por ello se conocen actualmente 27 números perfectos.) Hasta el momento se han comprobado ya todos los números de la forma $2^n - 1$ con exponentes o valores de n menores o iguales a 50.000 en la búsqueda de primos de Mersenne. Slowinski da amplia noticia sobre este tipo de investigaciones en el último número de *Journal of Recreational Mathematics* (vol. 11, número 4, pp. 258-261; 1978-79).

Taller y laboratorio

Detector de radiaciones hecho con dos láminas de aluminio y una lata

Jearl Walker

Quien quiera saber si la cantidad de radiación existente a su alrededor supera los niveles normales puede fabricarse, en un par de horas, un contador o medidor que le dé la respuesta. Ideado por Cresson H. Kearny, Paul R. Barnes, Conrad V. Chester y Margaret W. Cortner, del Oak Ridge National Laboratory, el aparato en cuestión puede construirse con materiales a nuestro alcance más inmediato. El contador trabaja de acuerdo con el principio del electroscopio, que dice que dos láminas metálicas de poco peso se alejan al cargarse eléctricamente con potenciales del mismo signo. A pesar de su simplicidad, el contador tiene una precisión del 25 por ciento en un rango de 0,03 a 43 roentgen. Además puede trabajar en un ambiente con el 100 por ciento de humedad, circunstancia que haría inoperantes a muchos electroscopios porque la humedad descargaría las láminas.

El contador Kearny es, en líneas generales, combinación de un electroscopio y un condensador. Consta de dos hojas metálicas suspendidas dentro de una caja, también metálica, por medio de hilo aislante. Se cargan las hojas con un potencial relativamente alto tocándolas con un plástico duro frotado previamente con un papel o bien con una cinta enrollada rápidamente. Al recibir las hojas cargas del mismo signo (positivas o negativas) se separan. En ayuda del proceso está el hecho de que, cuando las hojas se cargan, en la superficie interior del recipiente se desarrollan cargas de signo contrario; entonces, al tiempo que una hoja repele a la otra, se ve atraída por la superficie del recipiente.

Al exponer el contador a radiaciones, se ioniza el aire de su interior (los átomos o moléculas del aire ganan o pierden electrones). Los iones se separan y se dirigen hacia las hojas metálicas o hacia la superficie interna del recipiente. Si las láminas se cargan positivamente, y negativamente la superficie del recipiente, los electrones y los iones negativos (átomos o moléculas que han ganado un electrón) producidos por la ionización se desplazan hacia las hojas, y los iones positivos (átomos o moléculas que han perdido un electrón) se dirigen hacia la superficie interior del recipiente. La acumulación de carga reduce la mutua repulsión entre hojas y la atracción entre cada hoja y la superficie interior.

En virtud de lo cual, las hojas tienden a encontrarse a una velocidad que depende de la cantidad de radiación que esté pasando a través del recipiente. Kearny y sus colegas han establecido una tabla para obtener, a partir de la velocidad a la que se mueven las hojas, la cantidad de radiación existente, expresada en roentgen por hora. El contador puede calibrarse con dicha tabla si su construcción se ajusta a determinadas dimensiones, de suerte que el peso de las hojas y el campo eléctrico entre las mismas y la pared del recipiente sean cantidades fijadas. Podemos comprobar el contador colocándolo en la vecindad de un aparato de rayos X de dentista o cualquier aparato usado en clínica radioterapéutica. El Oak Ridge National Laboratory ha publicado diversos modelos e instrucciones detalladas para la construcción de un contador Kearny, que pueden hallarse en la sección bibliográfica.

Aunque el contador está ideado para medir rayos gamma, cualquier otro tipo de radiación ionizante, como las partículas beta (electrones y positrones con alta velocidad), rayos X, neutrones o protones pueden determinarse con el mismo procedimiento.

Los rayos X y los rayos gamma son ondas electromagnéticas idénticas a las ondas de la luz visible en todo, excepto

Contador de radiación diseñado por Cresson H. Kearny y sus colaboradores

en su mucha mayor frecuencia y energía. Es posible producir rayos X al arrancar un electrón de una órbita interior de un átomo, dando lugar a que otro electrón de una órbita exterior caiga a la órbita interna que había quedado vacía. La diferencia de energía entre ambos estados orbitales se emite en forma de rayos X. Más comúnmente, los rayos X son las radiaciones emitidas por una partícula cargada cuando sufre una brusca deceleración al chocar con otro objeto.

Los rayos gamma tienen generalmente mayor energía y frecuencia que los rayos X, si bien los dos tipos de radiaciones se solapan en cierto intervalo. Los rayos gamma se originan a partir de los cambios producidos en el estado energético de un núcleo, y no propiamente de los cambios energéticos de los electrones fuera del núcleo. Un cambio en el nivel de energía de un núcleo es mayor que un cambio de la energía de un electrón; por ello, cuando un núcleo emite energía como onda electromagnética (rayo gamma), la onda es más energética.

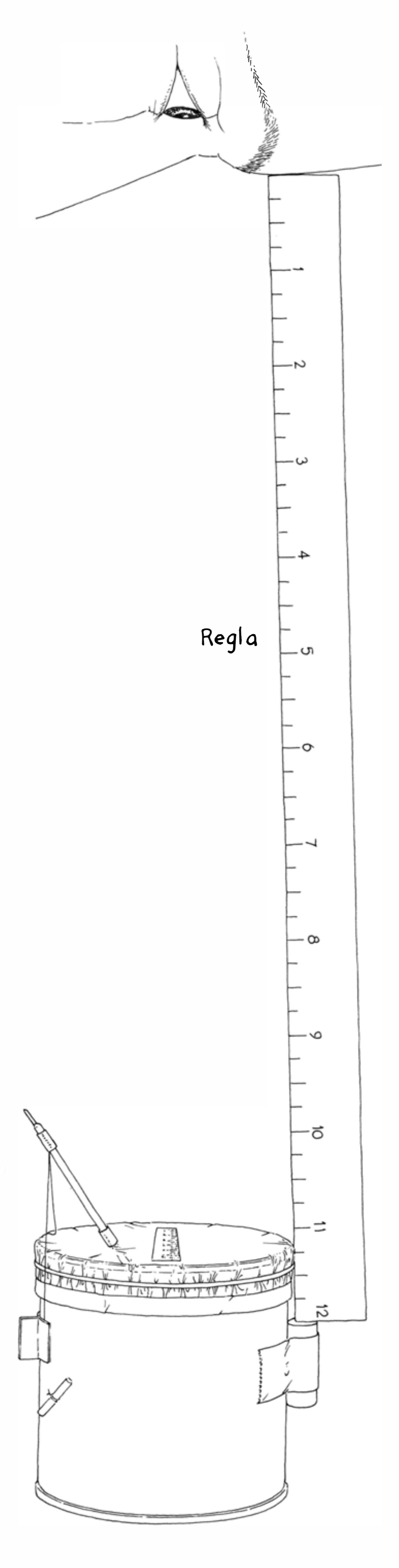
En su paso a través de la atmósfera del contador, los rayos gamma provocan la ionización de las moléculas del aire: suministran a los electrones la energía necesaria para que abandonen las moléculas. Las unidades para medir el nivel de radiación que produce una cantidad determinada de ionización pueden dar lugar a confusión, debido en particular a que se han cambiado con los años. Una de las primeras unidades, el roentgen (R), fue introducida sólo para medir los rayos X y gamma. Un roentgen de dicha radiación produce $2{,}08 \times 10^9$ pares de iones en un centímetro cúbico de aire en condiciones de presión y temperatura normales. Dado que sólo una fracción de las radiaciones es en realidad absorbida por las moléculas del aire, no está claro si un roentgen es la cantidad total de radiación presente en el haz o la cantidad realmente absorbida. Además, esta unidad tiene una utilidad limitada, pues no es aplicable a otros tipos de radiación que tengan efectos distintos sobre las moléculas, aparte de la mera ionización. Sin embargo, como el contador Kearny está ideado para medir el nivel de radiación correspondiente a los rayos gamma, sus lecturas se dan en roentgen por hora.

El rad es una unidad de radiación de aplicación universal. Mide la energía absorbida por un objeto irradiado. Un rad equivale a la absorción de 0,01 joule de energía por cada kilo de peso de objeto absorbente. El principal inconveniente de esta unidad es que no tiene en cuenta los efectos biológicos de dicha absorción, si el objeto expuesto es un cuerpo humano. Además, no distingue entre los varios tipos de radiaciones ni entre los diferentes efectos que pueden producirse en los tejidos vivos. Por ello, cuando los objetos irradiados son sistemas biológicos, la unidad común de medida es el rem (del inglés "roentgen equivalent man", equivalente humano del roentgen). A cada tipo de radiación distinto se le asigna un factor cualitativo que aproximadamente mide el daño biológico provocado por dicha radiación si se compara con el daño provocado por los rayos X o los rayos gamma. Por ejemplo, un rad de protones con menos de 10 millones de electronvolt de energía por protón provoca aproximadamente el mismo daño que 10 rad de rayos gamma: por tanto, se asigna a los protones un factor de calidad de 10. Si un ser humano se expone a una radiación de protones, la dosis de exposición en rem se calcula multiplicando el número de rad de la radiación por el factor de calidad; diez, en este caso hipotético.

Por definición, el factor de calidad de los rayos X y gamma es igual a 1, es decir: un rad de tales radiaciones equivale a 1 rem. Aunque la absorción de radiaciones puede variar ampliamente según se trate de un hueso o de un tejido blando, se puede hacer la aproximación de que un rad de rayos gamma es lo mismo que un roentgen. Por ello, la lectura del contador en roentgen por hora puede interpretarse como aproximadamente igual al número de rem por hora si se trata de rayos gamma.

¿Cuál es la gravedad de cierta dosis de radiación de rayos gamma? El informe del Oak Ridge da la siguiente norma orientativa. Si una persona sana recibe 100 roentgen repartidos a lo largo de dos semanas, una dosis adicional de otros 100 roentgen o más en un solo día es muy probable que no le cause trastorno alguno, a no ser que sufra otra gran exposición en las dos semanas siguientes. Si la exposición alcanza los 350 roentgen en un intervalo corto de días, hay una alta probabilidad de que la persona sufra alteraciones, pero puede evitarse su muerte aplicándole un tratamiento médico adecuado. Si la exposición alcanza los 600 roentgen en pocos días, la muerte del sujeto ocurrirá semanas más tarde. La radiación natural procedente de material radiactivo de la tierra y los edificios, así como la que tiene su fuente en los rayos cósmicos, se eleva a unos 200 milirrem por persona y año.

La cámara de ionización en el contador Kearny se construye con un



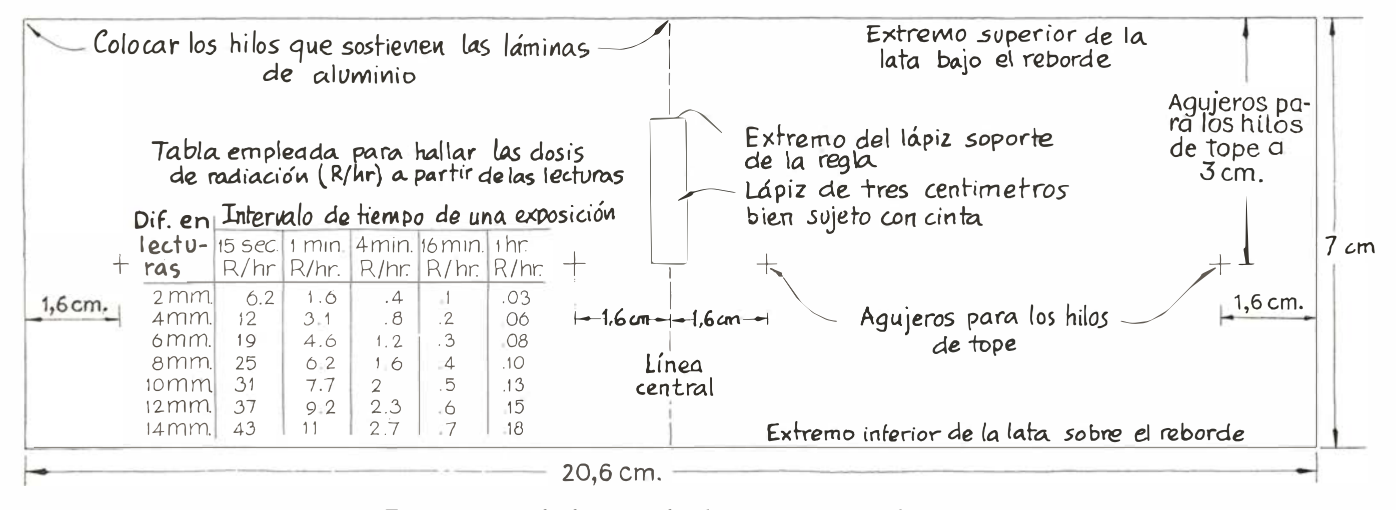
Relación entre el contador y los ojos

recipiente limpio de unos 240 centímetros cúbicos (con un diámetro interno de 6,5 centímetros y una altura de 7,3 centímetros), del que hemos quitado la parte superior para dejar un redondel bien recortado. Vale cualquier recipiente con un diámetro interior apropiado (una lata de cerveza, por ejemplo), pues sólo tendría que ser cortado para darle la altura adecuada. Usando el modelo que figura en la ilustración superior de esta página, puede dibujarse una especie de etiqueta para la lata a una escala adecuada y a continuación pegarla o sujetarla a la superficie de la misma, de forma que el borde inferior de la etiqueta coincida con el borde inferior de la lata. Si la etiqueta resulta un poco grande, recórtese por el borde inferior, no por la parte de arriba.

Se montará luego el recipiente en un soporte de madera que tenga aproximadamente su mismo diámetro; con un clavo afilado y un martillo pequeño abriremos cuatro agujeros en el recipiente, allí donde indique la etiqueta. Sirviéndonos de una aguja, doblaremos hacia atrás los rebordes metálicos de los agujeros, de suerte que queden alisados. A continuación, introduciremos el hilo por los agujeros en la forma indicada en la ilustración inferior de esta misma página. Procúrese tocar el hilo sólo por los extremos, pues tiene que permanecer absolutamente limpio. En cada extremo se atará un pasador, hecho con un palito. Luego, se tensará el hilo tirando de uno de los pasadores hacia abajo por un lado del recipiente dejándolo fijo en la posición adecuada; rellenaremos con cinta los agujeros para dejar el hilo en una posición fija y evitar la entrada y salida de aire en la cámara.

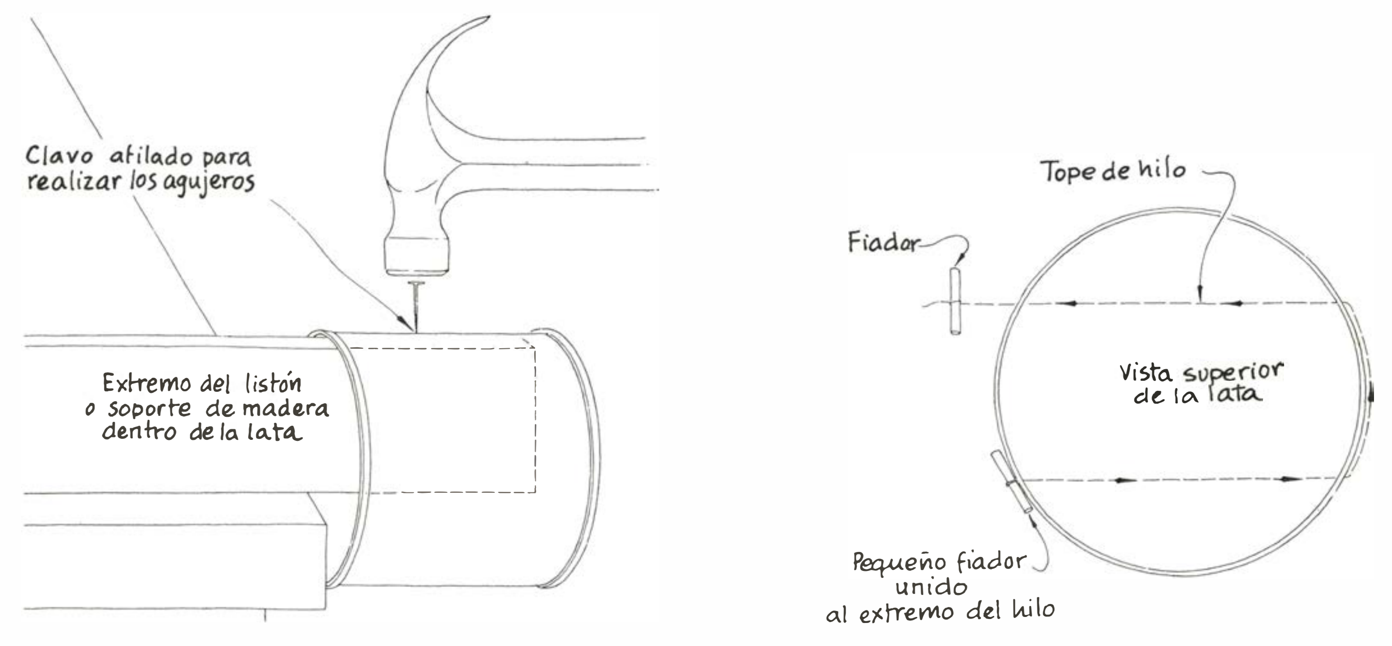
El hilo actuará de tope, evitando que las hojas de metal, en su oscilación, se acerquen demasiado a la pared del recipiente, no sólo cuando se encuentren cargadas, sino también al mover el contador. Si el hilo llegara a ensuciarse, se haría conductor y distorsionaría el campo eléctrico entre la hoja y el recipiente. Basta la leve contaminación de los dedos para estropear el calibrado del aparato; por ello, nunca tocaremos el hilo del interior del recipiente. El mejor tipo de hilo que podremos usar es el de nilón trenzado. Ordenados por orden de calidad, valdrán también: hilo dental de nilón ligero sin encerar, seda y poliéster. Un nilón monofilamento es un buen aislante, pero resulta difícil su manejo en las restantes etapas de la construcción en las que se requiere hilo.

Las hojas del electroscopio se hacen con láminas de aluminio normal. Se toma una plancha de 10 por 20 centímetros y se dobla de manera que obtengamos dos trozos plegados de 10 por 10 cada uno. Vuelven a doblarse para obtener cuatro pliegues de 5 por 10 centímetros cada uno. Con otro doblez, obtendremos 8 capas de aproximada-



Dif. en lecturas	Intervalo de tiempo de una exposición: 15 sec. R/hr	1 min. R/hr.	4 min. R/hr.	16 min. R/hr.	1 hr. R/hr.
2 mm.	6.2	1.6	.4	.1	.03
4 mm.	12	3.1	.8	.2	.06
6 mm.	19	4.6	1.2	.3	.08
8 mm.	25	6.2	1.6	.4	.10
10 mm	31	7.7	2	.5	.13
12 mm.	37	9.2	2.3	.6	.15
14 mm.	43	11	2.7	.7	.18

Etiqueta para la lata empleada como cámara de ionización



Procedimiento para colocar el tope de hilo

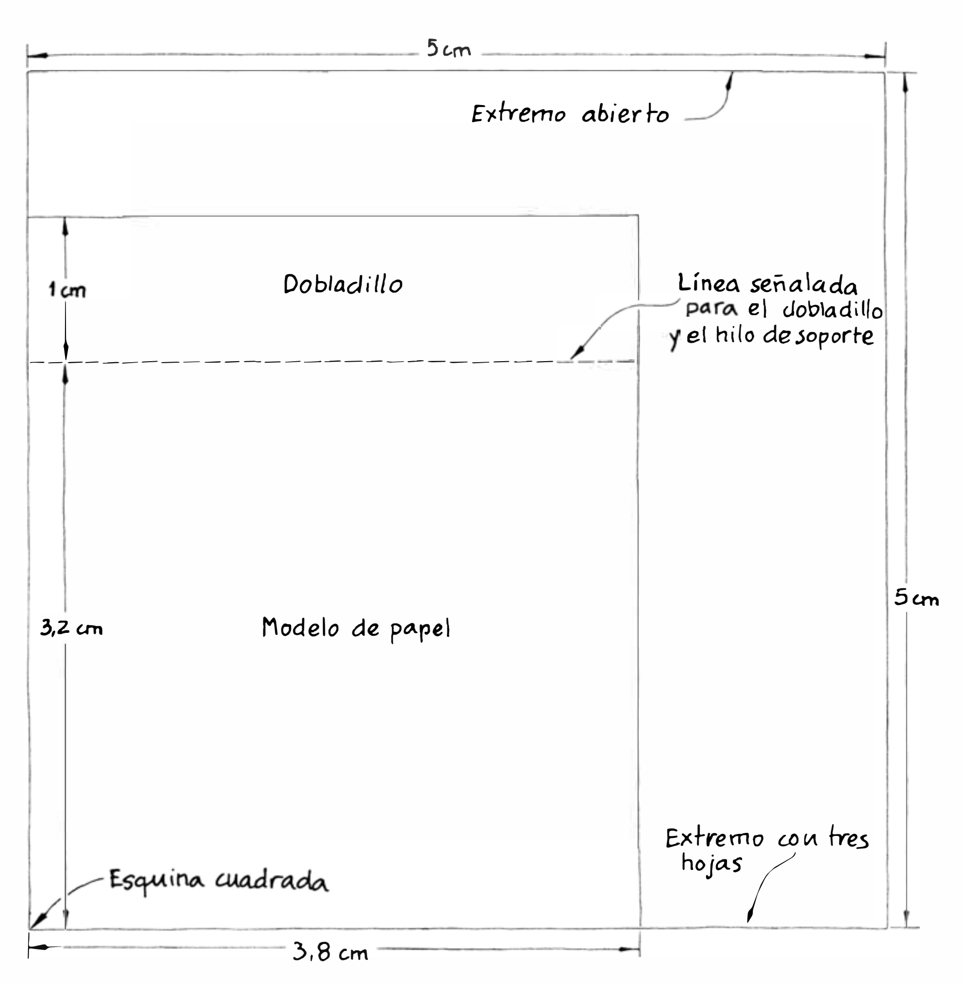
mente 5 por 5 centímetros cada una. Los pliegues deben hacerse de forma que los bordes coincidan perfectamente; si se hace así, se conseguirán ocho capas exactamente cuadradas. Se repite la misma manipulación con otra hoja.

Si disponemos sólo de una lámina de aluminio muy resistente, habrá que hacer hojas de cinco capas para asegurar una calibración correcta del aparato. Empezaremos con un trozo plano de 10 por 10 centímetros. Se plegará dos veces al objeto de obtener una pieza cuadrada de cinco por cinco con cuatro capas; le pegaremos luego otro trozo cuadrado de las mismas dimensiones para sacar así las cinco capas.

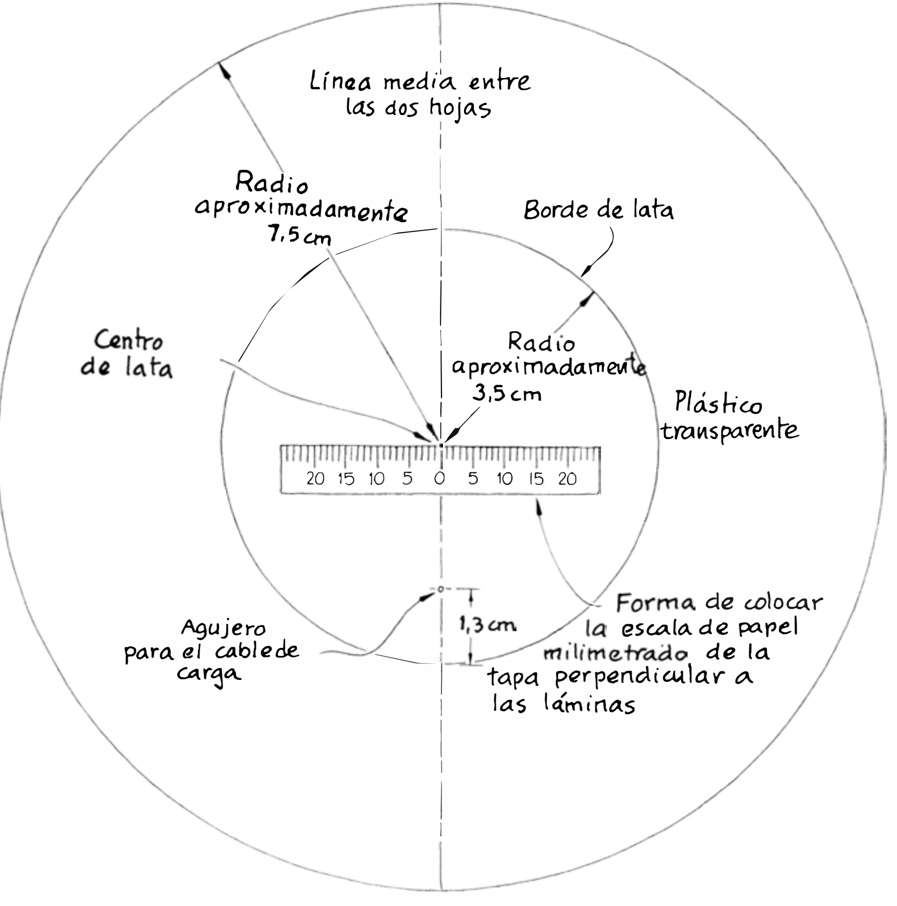
Siguiendo la ilustración superior de esta página dibújese un patrón con el cual recortar las hojas en la forma y tamaño adecuado. Colóquese el patrón sobre la lámina plegada; presiónese hacia abajo hasta que la hoja quede tan plana como sea posible, colocando una esquina del patrón sobre una esquina de la hoja, que también será exactamente cuadrada. Recórrase, con un lápiz afilado, las líneas del patrón para marcar el sitio por donde debe ir el hilo una vez que la hoja quede suspendida. La marca incisa con el lápiz deberá ser lo suficientemente profunda como para facilitar el pliegue cuando hayamos de doblar un trozo de lámina sobre sí misma y formar una suerte de dobladillo. Eliminaremos luego el patrón, cortaremos la hoja de su tamaño, doblaremos el borde una vez y se alisará después en su sitio original.

Para montar el hilo de soporte en la hoja se necesita cierta destreza; se comienza con el montaje patrón, dibujando el modelo a escala en una hoja de papel blanco; se corta luego un trozo de hilo de unos 22 centímetros de largo, procurando no tocar ni manchar ninguna parte del mismo excepto los extremos. Se cortan unos trozos de cinta adhesiva de las medidas de los rectángulos señalados en el modelo; se pone ésta en los rectángulos; se estira el hilo entre los mismos y se coloca otro trozo de cinta adhesiva en cada extremo del hilo para sujetarlo (si alguien puede echarle una mano le resultará más fácil). La razón que justifica colocar una doble capa de cinta adhesiva es que en algún momento hay que retirar el hilo del modelo. Cuando esto suceda, la capa de abajo seguirá en el papel patrón y la de arriba se arrancará con el hilo.

Prepararemos la hoja que debe montarse extendiendo cola a lo largo de la línea del dobladillo y dentro de la hoja en todos los pliegues que tengan el borde libre. Además de sujetar el borde en su sitio una vez que esté doblado, la



Patrón para realizar las láminas de papel de aluminio



Detalles de la cubierta transparente de la lata

cola impedirá que el hilo se mueva a lo largo del doblez y que, al deslizarse, destruya el calibrado del contador. Hay que andar con cuidado para que no caiga cola cerca de los extremos del dobladillo, porque si traspasara cuando el borde estuviera terminado, el hilo se tornaría rígido.

Si no tenemos cola a mano, podremos cortar dos trozos de cinta adhesiva de 25 por 3 milímetros aproximadamente, que se montarán en la hoja con los ángulos que se muestran en la ilustración de esta misma página. La parte adhesiva se colocará hacia arriba, excepto en los extremos, doblados de manera que se peguen a la lámina. Cuando esté la hoja montada sobre el hilo, el borde se doblará por encima y las cintas adhesivas asegurarán uno y otro.

Para colocar la hoja en el hilo sin rozarlo con los dedos hay que levantar el punto medio del hilo con un cuchillo y hacer pasar la hoja por debajo (el hilo estará todavía sujeto al modelo); se irá moviendo luego la hoja hasta que el hilo quede dentro del doblez del borde al bajar la hebra. Una vez colocada ésta en el doblez, se debe sujetar hacia abajo con la punta del cuchillo mientras doblamos el borde. Hay que asegurarse de que el hilo emerge de forma adecuada en la línea del doblez. Después se aprieta éste para asegurarse de que la cola o la cinta adhesiva lo sujeta bien.

Con un bolígrafo haremos luego dos señales en los lugares indicados en el hilo. Las marcas señalan el lugar donde deberá apoyarse el hilo en el borde de la lata cuando se monte la hoja dentro. Fíjense luego en la hoja cinco tiras de cinta adhesiva, de 6 por 3 milímetros cada una, para sujetar las piezas del montaje. Pondremos tres de ellas a lo largo del borde y dos en los extremos de la hoja donde existan pliegues simples.

Concluida esa fase, levantaremos la hoja y el hilo del patrón de papel, manteniendo la pieza superior de la cinta adhesiva de cada extremo unida al hilo. Se montará éste y la hoja dentro de la lata, de acuerdo con las señales de bolígrafo hechas en el borde de la lata y con la cinta adhesiva pegada al exterior de la misma. Hágase después el soporte para la otra hoja y móntese también. Los hilos cruzarán los bordes de la lata por el mismo punto. Para evitar que resbalen por el borde, podemos surcar unas pequeñas muescas en los puntos de cruce. Los bordes deben oponerse entre sí; se agregarán trocitos de cinta adhesiva exterior de la cinta justo debajo del borde para que el hilo se mantenga en su sitio. Los extremos superiores de las cintas llegarán hasta el borde. Sujetaremos con cinta, por último, el resto del hilo que pasa por el exterior de la lata.

Para calibrar debidamente el contador es necesario observar la separación de las hojas desde una altura determinada. A tal fin, colocaremos una regla de treinta centímetros en el plano medio de la cara y un soporte situado en la parte exterior de la lata (puede servir un cabo de lápiz pegado al exterior de la lata de manera que la parte superior de éste se halle unos 2 centímetros por debajo del borde superior de la lata). Cuando esté montado en el lugar indicado en la etiqueta, la mirada del observador enfocará directamente la zona media entre hojas.

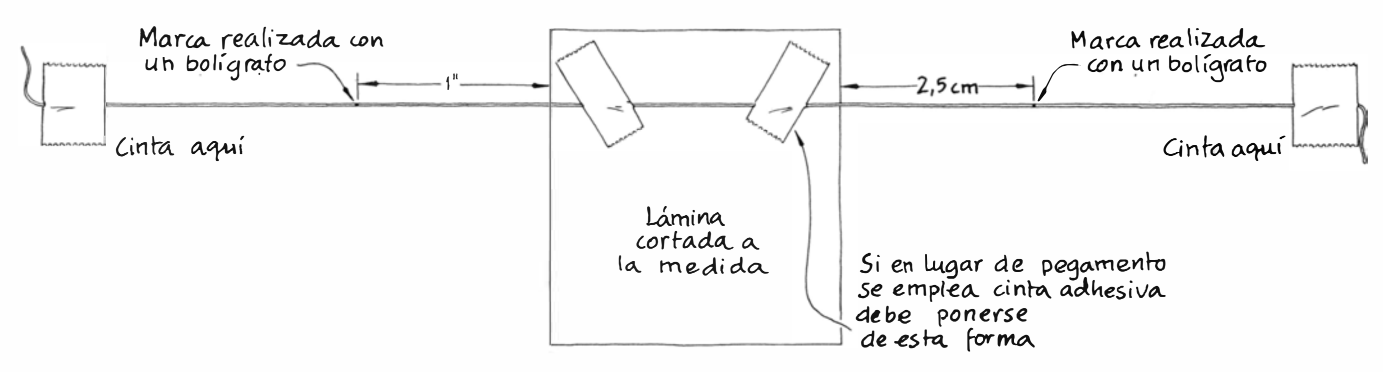
La humedad destruye el calibrado del contador. Para evitarla, colocaremos un agente secador dentro de la lata. Esta sustancia (una anhidrita) puede lograrse calentando trozos de cartón de yeso común. No usaremos nunca cloruro de calcio. Quitar el papel y la cola del cartón de yeso humedeciendo el papel. El yeso se fragmenta en múltiples pedazos y se coloca en un cuenco hecho con papel de aluminio; se seca después durante una hora a una temperatura superior a los 204 grados Celsius en el horno. Para tener siempre a mano suficiente yeso seco, prepararemos varios paquetes simultáneamente, que guardaremos en un tarro sellado. El contador de radiación necesita un paquete por vez en el interior de la lata.

Para evitar la difusión del aire hacia dentro y hacia fuera, la lata está provista de una cubierta de plástico, pero su tapa tiene que poder desmontarse fácilmente para añadirle la anhidrita. Si no logramos dar con la tapa adecuada (de una lata de frutos secos, por ejemplo), bueno será que nos fabriquemos una de plástico de 4 milímetros de espesor (del tipo que se usa para proteger las ventanas) o cualquier otro plástico fuerte y transparente. ¿Cómo obtenerla? Se corta un círculo del tamaño indicado en la ilustración inferior de la página anterior, se estira el círculo de la parte alta de la lata y se ajusta bien el borde de la misma para que no queden arrugas en la superficie; se sujeta luego con una banda de plástico bien fuerte; se coloca a lo largo del borde cinta adhesiva de medio centímetro de ancho, de manera que la tapa mantenga su forma cuando sea retirada de la lata y se amolde mejor. Se recomienda usar una cinta adhesiva de tela (esparadrapo), pero también puede servir la de papel corriente poniendo dos capas.

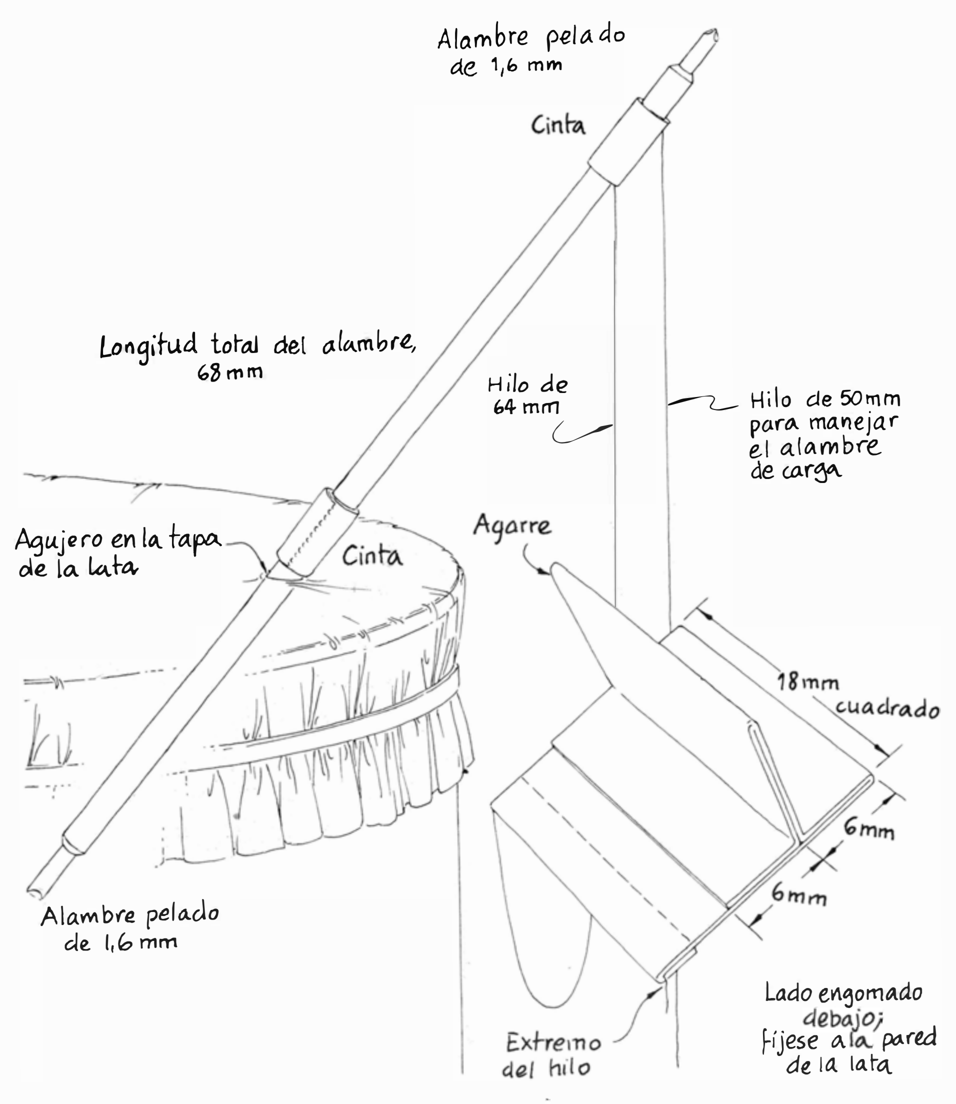
A unos 25 milímetros del borde de la lata, cortaremos el plástico sobrante. Se incide una muesca en el mismo sitio donde habíamos pegado el trozo de lápiz al lateral de la lata. Quitamos la tapa de plástico; se añaden pequeños trozos de cinta adhesiva alrededor del reborde recortado, tanto en el exterior como en el interior para hacerlo más firme, pero teniendo cuidado de no cerrar demasiado el borde y luego sea difícil volver a ponerlo en su sitio.

Siguiendo el modelo se colocará una escala en milímetros encima de la tapa de plástico; ésta deberá ser perpendicular a las hojas que hay debajo, de modo que, al mirar hacia abajo –a través de la tapa transparente–, pueda medirse la separación de los extremos inferiores de las hojas al observarlas simultáneamente con la escala.

El paso siguiente va a consistir en preparar el cable con el que hemos de cargar las hojas. Puede servir uno del tipo de los utilizados para los timbres de las puertas (que tienen un diámetro exterior de unos 1,6 milímetros) o cualquier otro similar. Ambos extremos del cable deben estar pelados. Hacia la mitad del mismo, se enrolla un poco de



Modo de colocar una lámina en su hilo soporte



Montaje para el cable de carga

cinta adhesiva con una gota de cola. Arróllese más cinta cerca del extremo superior, con el fin de pegar unos 125 milímetros de hilo por su parte media. Los hilos servirán para manejar el cable próximo a las hojas cuando estemos cargando éstas y quitarlo mientras vayamos sacando medidas. Deberá quedar suelto un extremo del hilo; el otro se colocará entre dos tiras de cinta adhesiva. Una de ellas será lo suficientemente grande como para cubrir el hilo; la otra será aún mayor, y en ella se fijará también más cinta adhesiva o un poco de papel doblado lo bastante grande como para sujetarlo con dos dedos. Expuesta al exterior, quedará cierta fracción de la parte adhesiva de la cinta.

Desde este extremo del hilo podemos tirar de la cinta y del papel, de forma que el cable cargador esté bien colocado y pueda sujetarse al borde de la lata, dejando así libres ambas manos para cargar las hojas. El cable cargador se debe montar a través de un pequeño agujero abierto en la tapadera de plástico según la posición indicada en el modelo de la tapa. Luego se introducirá el cable hasta que la cinta adhesiva que antes habíamos colocado en la mitad de éste lo detenga.

Para cargar las hojas se llevará el extremo inferior del cable cargador a un lugar unos dos milímetros por encima del punto más alto de las hojas; se pegará el papel y la cinta de soporte del cable al lateral de la lata. Doblaremos uno o más trozos de papel en 20 pliegues y frotaremos éste sobre un trozo de plástico duro, sujeto por un lado. Con muchos tipos de plástico duro el contacto del papel y el plástico dará como resultado una separación de cargas que dota al plástico de una carga neta positiva o negativa (el signo no importa). La utilidad de las múltiples capas de papel estriba en que evitan que el plástico se descargue a través de la mano. La descarga a través de la mano que está sujetando un extremo del plástico es insignificante porque ase sólo una pequeña parte del mismo.

Cargado el plástico, debemos colocarlo cerca del extremo superior del cable cargador; tal vez se escapen pequeñas chispas entre el extremo inferior del cable y las hojas (las chispas se hacen visibles cuando apagamos las luces de la habitación). A medida que la carga se va acumulando en las hojas, el cable cargador puede ser rechazado por éstas en virtud de la repulsión electrostática. Para cargar suficientemente las hojas, quizás haya que sujetar el cable en su sitio tirando de uno de sus hilos.

Se puede conseguir también una gran carga electrostática enrollando rápidamente ciertos tipos de cinta adhesiva. Hay que arrollar así varios centímetros, poniendo el lado adherente hacia el extremo superior del cable cargador a una distancia de unos 5 milímetros de éste y moviendo la cinta con suavidad para que ocurra la transferencia de carga. Finalizada la cual, se enrolla la cinta de nuevo, para su uso posterior.

Si hemos de utilizar el contador en un ambiente muy húmedo, convendrá introducirlo en el interior de un recipiente grande, un cubo tapado con el mismo tipo de plástico empleado anteriormente, por ejemplo. El plástico se ajustará bien al cubo; abriremos luego unos agujeros por donde podamos introducir la mano; se taponarán con algún material envolvente para que el contador funcione sin exponerlo al aire exterior. Pondremos anhidrita en el cubo. Las lecturas podrán tomarse en el interior del cubo, siempre que se mantenga la distancia adecuada entre el contador y las cejas. Los materiales cargadores (plástico duro, cinta adhesiva y papel) también pueden guardarse en el cubo y preservarlos allí de la humedad ambiente.

Para medir el nivel de radiación con el contador, hay que cargar las hojas y quitar luego el cable cargador. Las hojas recibirán el potencial suficiente que les obligue a una repulsión superior a los siete milímetros (medidos con la escala de la tapadera), pero no hasta el extremo de que cualquiera de ellas alcance su hilo tope (las deflecciones de las hojas es difícil que sean iguales; no obstante, la discrepancia no afecta a las lecturas del instrumento, pues sólo importa el cambio en la separación entre hojas).

Pondremos el contador en una superficie horizontal, elevada un metro por encima del suelo. Colocaremos la regla entre su asiento y las cejas del observador, de forma que la vista penetre por entre las hojas. La separación de los extremos inferiores de las hojas se mide con relación a la escala, que está también dentro del campo de visión. El calibrado del instrumento depende de si podemos enfocar la mirada en una altura adecuada, por encima de la escala y las hojas.

Libros

Primera obra sistemática de Ramón y Cajal y un elenco de parques y reservas naturales

Luis Alonso y Jaime Terrades

CONCEPTO, METODO Y PROGRAMA DE ANATOMIA DESCRIPTIVA Y GENERAL, por Santiago Ramón y Cajal, Valencia 1978. La memoria que Ramón y Cajal presentó en 1883 a sus oposiciones de cátedra de anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia constituye la primera obra completa sobre cuáles eran los supuestos científicos generales de su saber morfológico e histológico, en ese momento. José María López Piñero se encarga de desmenuzar, en una documentada introducción, que es casi un comentario de texto, las razones del enfoque, las influencias, el origen de las distintas afirmaciones y el bagaje científico de que entonces disponía Ramón y Cajal comparado con lo que la vieja expresión significaba "el saber de su tiempo". Saber de Cajal que se extiende a otras áreas más humanistas.

El libro pertenece a una colección incoada, alentada vigorosamente y dirigida con la máxima competencia por el propio profesor López Piñero, "Hispaniae Scientia" (Ciencia Española). La expresión quizá le traiga al lector vagas reminiscencias de una célebre polémica de Menéndez y Pelayo, o le venga a la mente, una vez más, el exabrupto unamuniano "¡que inventen ellos!". (Quien quiera saber del profundo respeto hacia la ciencia por parte de don Miguel hará bien en leer su emocionado recuerdo en la muerte del malogrado Achúcarro.) Ha existido "ciencia española", y se ha desarrollado sin solución de continuidad, si salvamos períodos excepcionales como la guerra de la Independencia y otros cataclismos. El profesor Vernet escribió hace cinco años la historia de la misma de los siglos X al XIII, con el análisis hondo y severo de los arabistas. Hispaniae Scientia ha publicado ya la obra de José Acosta, figura señera del Renacimiento, *Historia Natural y Moral de las Indias.* De los siglos XVII y XVIII, el lector de la revista encontrará significativas referencias que viene recogiendo la sección *Hace...* de nuestra revista, aunque sin el ánimo apologista de su primer portavoz, el botánico José Quer (1695-1764). Y nadie podrá poner en cuestión el rosario de figuras y aportaciones de Maestre de San Juan, Cajal, Lorente de Nó, Cabrera, Rey Pastor, por resumir (por yugular casi) la segunda parte del siglo pasado y la primera del nuestro.

A tal señor tal honor. De un tiempo a esta parte, y con dos polos de orientación, se ha venido constituyendo una prestigiosa escuela de historiadores de la ciencia. En Barcelona, y en el entorno de Millás Vallicrosa, arabistas y hebraístas iban más allá del análisis filológico de textos, de compendios y sumas poéticas, para revelar a qué nivel se hallaban la astronomía, la física y las ciencias naturales. Vernet y Samsó representan hoy lo más logrado por ese grupo. En Madrid, Pedro Laín Entralgo ha forjado otro grupo sólido, orientado preferentemente por las ciencias biomédicas. La cátedra de Historia de la Medicina, de Valencia, centra hoy el trabajo sistemático de mayores pretensiones, por su dotación, personal y especialización interdisciplinaria, a pesar de que empezó siendo una prolongación del magisterio del profesor Laín Entralgo. Otras ramificaciones se localizan en Granada y Salamanca. Quedan vacíos, por supuesto. La historia de la tecnología no ha sido suficientemente explorada. Todavía no hemos apreciado en su justo valor, por ejemplo, la importancia de la farga catalana en el tratamiento del acero. (Mención especial habrá que dedicar algún día a la labor de los historiadores argentinos –de nacimiento o adopción– que hoy parecen dispuestos a despertar de su relativo letargo.)

Los historiógrafos de la ciencia se han decidido a dar un salto cualitativo en su quehacer profesional al recurrir a los métodos estadísticos y a la teoría de modelos para configurar sus paradigmas históricos. La fatídica separación en nuestra formación de "ciencias" y "letras" impedía que a los historiadores de cuño humanista les resultara, por deformación profesional, impensable acudir en su trabajo al uso del ordenador y las matrices. Algo parecido a lo que atenazaba también a nuestros biólogos de antaño, quienes, al reconocer en los fenómenos de la vida entidades distintas de las puramente físicas y químicas, no se atrevían a valerse de la matemática, herramienta asidua de físicos y químicos. La historia de la ciencia tiene además otra vertiente que se diluye en el campo de la filosofía de la ciencia, sobre el que se ha avanzado bastante y cuyos puntales representativos pudieran ser Thomas S. Kuhn, Imre Lakatos, etcétera. En resumen, para hacer auténtica historia de la ciencia habrá que poseer un verdadero saber enciclopédico: matemático, filosófico, social y, por supuesto, de la disciplina cuyo desarrollo en el tiempo y en el espacio estamos describiendo.

Nos consta que López Piñero incorpora en sus investigaciones esos catalejos auxiliares de la historia: la cuantificación estadística, los presupuestos epistemológicos y los paradigmas de la comunidad científica. Y si en alguna obra era necesaria esa aclaración quizá venga como anillo al dedo a propósito de la memoria de Ramón y Cajal, que nos ocupa. *Concepto, método y programa de anatomía descriptiva y general*, con la introducción incluida, es un esfuerzo por inscribir el conocimiento y la exposición de una materia médica en el conjunto general de la ciencia. Observamos en ella a un Cajal abierto a las ideas filosóficas de su tiempo: Balmes –que representa la escolástica "aggiornada" con la filosofía escocesa, tiempo antes de que León XIII acometiera la reforma de los estudios eclesiásticos– y Rey Heredia, divulgador del kantismo, con Herber Spencer, teórico del evolucionismo y organicismo epistemológico, son sus lecturas. Conocedor de

las corrientes biológicas de la evolución darwinista con sus derivaciones ontogenéticas y filogenéticas (Haeckel). Y, por supuesto, de la materia que pretende enseñar con cuyos exponentes, españoles contemporáneos sobre todo, dialoga con independencia de criterio.

Apertura de criterio, independencia. "La doctrina de la selección natural de la lucha por la existencia, y otros principios que los morfólogos modernos han invocado para explicar el secreto de las formas orgánicas, tanto interiores como exteriores, no están definitivamente probados". Todavía hoy, casi un siglo más tarde, la polémica sobre el alcance de la selección en la formación de las especies no se ha cerrado, aunque predomine la llamada postura sincretista, a medio camino entre el azar (mutaciones y deriva genética) y la selección a ultranza. Cajal, por supuesto, ni siquiera sospechaba la aparición de una biología a nivel molecular, que es la que da cuenta de esos conocimientos.

Apertura de criterio, independencia y rigor. En ciencias, rigor es sinónimo de método. Al método dedica Cajal los capítulos cuatro y cinco de su obra, pero insiste en el aspecto didáctico del mismo, en la pedagogía de la enseñanza de la anatomía general. Quisiera, sin embargo, hacer hincapié en otra faceta del método, en la manera de hacer ciencia que caracteriza a Cajal, y que tal vez nuestros investigadores no aprecian suficientemente. El aspirante a catedrático comienza su disertación por una disquisición filosófica que abarca la tercera parte de la memoria. Los conceptos de ciencia, principios, leyes, clasificación, descripción, definición, les parecerá a más de uno fuera de lugar –utópicos–. Dudo que la mayoría de nuestros becarios hayan oído hablar de Fichte, Berkeley, Leibniz (que él transcribe Liebniz y Liebnitz), Comte y Spencer. Ni que tengan una idea aproximada de qué sea la filosofía práctica, la ontogenia (¡a pesar de que hoy vuelve el tema en la vieja confrontación con la filogenia!) o la inducción. Pues bien, en unos casos con exactitud y en otros con menos fortuna, Ramón y Cajal cree necesario dominar ese mundo "de fantasmas" para entender la estructura o la forma de los tejidos, de los órganos y los aparatos. Como necesita conocer este sustrato anatómico para interpretar la función fisiológica de los mismos. Así como no existe avance en un campo determinado sin una profundización paralela en la investigación fundamental, no podemos esperar crear un ambiente científico sin asegurar una formación humanista de nuestros investigadores. Esa lección sutil que se desprende, para quien quiera aprenderla, de esta joya de la bibliografía cajaliana, se la saben de corrido nuestros historiadores de la ciencia. Menos mal. (L. A.)

PARQUES NACIONALES Y RESERVAS DE ESPAÑA Y EUROPA, por Philippe Dupont. Editorial Blume, Barcelona 1979. La lucha, heroica a veces, de los conservacionistas en el último siglo ha sufrido alternativas y ha logrado indudables victorias. No obstante, las necesidades aumentan y las sociedades humanas canalizan cantidades crecientes de recursos para satisfacerlas, trátese de necesidades de pura supervivencia metabólica o, sobre todo, de las impuestas por el mantenimiento de un determinado modelo social.

En este contexto, la conservación no tiene grandes esperanzas de aparecer como de interés prioritario, excepto donde no existan otras alternativas "rentables" de uso o donde haya adquirido carta de valor cultural muy sólidamente establecido, identificándose de algún modo con un sentimiento colectivo de "calidad de vida" que es preciso defender. Este segundo supuesto sólo parece haberse dado, por ahora, hasta cierto punto en aquellos países en donde las necesidades básicas estaban cubiertas, a costa a menudo de la explotación de recursos muy distantes, o en sociedades que se resistían, habitualmente sin grandes esperanzas de éxito, a un cambio de modo de vida profundo al entrar en contacto con otras tecnológicamente más avanzadas.

En los países europeos, un cierto grado de protección de la naturaleza parece, en general, una necesidad más o menos establecida a nivel cultural. Existe una cierta oposición entre la actitud clásica del conservacionista estricto, cuya aspiración es poner bajo normativas proteccionistas la mayor porción posible de territorio, y la actitud más moderna que pone el acento en la *utilización racional* de recursos y ecosistemas por el hombre.

De acuerdo con esta segunda línea, la postura puramente defensiva del conservacionista sólo aspira a proteger parcelas que serán necesariamente pequeñas, dadas las prioridades sociales lógicas, con lo que se acepta de hecho la destrucción o el deterioro, a menudo irreversible, de la mayor parte del territorio a cambio de la salvaguarda de unos pocos ambientes o animales. Por ello, parece preferible según este planteamiento yuxtaponer a la palabra protección la palabra *gestión*: gestión de la naturaleza dentro y fuera de las zonas muy especialmente protegidas. Una propuesta de gestión sólo es sostenible si existen los conocimientos suficientes acerca de los mecanismos que rigen la estructura y el funcionamiento de los ecosistemas. No es pues sorprendente que aparezca en una fase posterior vinculada al desarrollo de la ciencia ecológica, y como un intento de superación del conservacionismo llamado romántico. Pero ello no excluye ciertos peligros. La verdad es que uno, como ecólogo, no sabe siempre dónde quedarse, entre el absurdo de un romanticismo estéril que puede rozar el ridículo y el peligro cada vez más obvio de una "tecnoburocracia ecológica" de pura coartada oficial.

Muchas administraciones en los países desarrollados o semidesarrollados europeos han hallado cómodo crear algunas zonas protegidas relativamente reducidas e incorporar algunos expertos en misiones asesoras relativamente insignificantes. Sin embargo, y aunque la situación pueda parecernos harto insatisfactoria en muchos aspectos, no cabe duda que se han producido pasos hacia una integración de los valores naturales entre aquellos culturalmente consagrados, como antes lo han sido los artísticos e históricos.

Las zonas sometidas a especial protección atraen contingentes importantes de visitantes. Junto a sus funciones de conservación de muestras de ecosistemas en peligro de desaparición y las de carácter científico, estos espacios pueden contribuir grandemente a la formación y sensibilización de niños y adultos, y con ello a seguir fomentando actitudes y comportamientos de respeto a los valores naturales, e incluso ir más allá si la educación ambiental se desarrolla adecuadamente.

Desde esta óptica, un catálogo de las zonas protegidas europeas de mayor interés podría servir un poco para hacer balance de la situación en este terreno. El libro de Dupont se presenta como una especie de guía de parques naturales para naturalistas viajeros y como una recopilación de datos que pueden ser ocasionalmente útiles al estudioso. Comprende fundamentalmente: a) Un breviario de los principales mamíferos y aves europeos, con descripciones muy someras y dibujos poco detallados, algunas consideraciones genéricas y datos sobre la distribución y, en particular, los parques donde pueden ser vistos. b) Consejos prácticos diversos para las excursiones y actividades fotográficas. c) Un capítulo breve sobre la "Protección de la naturaleza en Europa", en parte destinado a considerar los casos de algunas especies particularmente notorias. d)

Un catálogo de parques nacionales por países, que incluye también, para cada país, unas notas breves sobre "otras reservas" de interés, sometidas a diversos tipos de protección, que, en el libro, no vienen especificados. Este catálogo de parques representa algo más de la mitad de la obra.

El libro viene ciertamente a llenar un vacío informativo. No cabe duda de que en él se recogen cantidad de datos, de otro modo difíciles de reunir. Sin embargo, hay que señalar también que adolece de algunos defectos, pero no hasta el punto de restarle interés a este aspecto informativo.

En primer lugar, el catálogo de "*Principales animales de Europa*" no parece de gran utilidad. Aunque se presenta a modo de guía de campo, difícilmente podrá el lector hacer identificación alguna con él. Las descripciones y los dibujos resultan claramente insuficientes para ello, y las primeras no son homogéneas. Unas veces se dan dimensiones y otras no, unas descripciones son relativamente extensas y otras inexistentes (véase el caso del leming como ejemplo). La disposición de las medidas al margen del texto no siempre es afortunada. Los caracteres diferenciales no aparecen aquí suficientemente resaltados. El capítulo termina con un apartado titulado "*Otras curiosidades naturales*" en que se señalan, de modo muy condensado, los parques en los que destacan una serie de grupos de organismos o de ambientes.

Este planteamiento constituye una clara muestra del espíritu conservacionista tradicional y eminentemente zoológico que preside el libro. Los paisajes y tipos de ecosistemas aparecen muy secundariamente y se destaca en cambio la importancia de las especies más vistosas. Ello se explica en parte por el público general a que va dirigido el libro, pero resulta insatisfactorio desde una óptica de comprensión más general. El mismo énfasis sobre la protección de especies concretas vuelve a manifestarse en el capítulo sobre "*Protección de la naturaleza en Europa*".

El catálogo de parques y reservas comprende alrededor de 400 de ellos, con información muy condensada, como es natural, pero sin duda de interés para el visitante, especialmente en el caso de los parques nacionales. Se trata del núcleo principal y de mayor interés del libro. La parte que se refiere a España ha sido actualizada y adaptada, si bien la información no es mayor que para los demás países, lo cual no parece responder al título de la versión castellana y tal vez tampoco a las necesidades del público posible de esta versión. En el apartado "*Parques Nacionales: importancia educativa, cultural y científica*", no consta la existencia de la Estación Biológica de Doñana ni el Centro de Investigación de Las Cañadas (éste de muy reciente creación) con lo que, para los parques españoles, no hay referencia alguna a centros de investigación o educativos.

Es preciso aceptar, de todos modos, que pese a estas excepciones la situación de nuestros parques en ambos aspectos es desastrosa. Se requiere un verdadero esfuerzo en estos campos si se pretende que la sociedad comprenda cada vez más el interés de la protección establecida en los parques existentes y en los que se vayan creando, y si se quiere contribuir a una modificación de actividades y comportamientos del hombre y la sociedad frente a la naturaleza y su gestión.

La bibliografía hubiera merecido una mayor adaptación para el público de la versión castellana, especialmente por lo que se refiere a guías de campo y obras sobre conservación en cualquiera de las distintas lenguas peninsulares. Se hubiera agradecido también hallar los títulos referentes a parques concretos dentro de la información de estos parques y no sumergidos en la bibliografía general, que viene dada por orden alfabético de autores.

Se observan en el libro algunos errores tipográficos, sobre todo en los nombres científicos que aparecen en notas al pie de página y en los de autores. Algunas fotografías en color son demasiado pequeñas y en conjunto no parecen indispensables. Por lo demás, la presentación de la obra resulta correcta y el formato manejable.

En resumen, pues, se trata de una obra cuyo principal interés, y no es poco, consiste en cubrir un espacio como guía o catálogo de parques europeos; pese a que el planteamiento me parece discutible, es sin duda la única recopilación informativa de este tipo de que hoy dispone el público en lengua castellana. Los problemas fundamentales de la relación del hombre con la naturaleza no aparecen, sin embargo, con claridad. El catálogo puede dar así una imagen relativamente optimista, aun sin proponérselo, y el "amateur" convencido podrá usarlo con provecho (este es sin duda su objetivo), pero posiblemente se verá más impresionado por las realizaciones que por las insuficiencias, que muy especialmente en el campo de la proyección social son enormes. (J. T.)

Bibliografía

Los lectores interesados en una mayor profundización de los temas expuestos pueden consultar los trabajos siguientes:

EL CEREBRO

TEXTURA DEL SISTEMA NERVIOSO DEL HOMBRE Y LOS VERTEBRADOS. Santiago Ramón y Cajal. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Ramón y Cajal, 1952.

NERVE, MUSCLE, AND SYNAPSE. Bernhard Katz. McGraw-Hill, 1966.

THE HUMAN BRAIN AND SPINAL CORD. Edwin Sisterson Clarke y C. B. O'Malley. University of California Press, 1968.

LA NEURONA

NEUROMUSCULAR TRANSMISSION. J. H. Steinbach y C. F. Stevens en *Frog Neurobiology: A Handbook*. Springer-Verlag, 1976.

GATING IN SODIUM CHANNELS OF NERVE. Bertil Hille en *Annual Review of Physiology*, vol. 38, págs. 139-152; 1978.

INTERACTIONS BETWEEN INTRINSIC MEMBRANE PROTEIN AND ELECTRIC FIELD: AN APPROACH TO STUDYNG NERVE EXCITABILITY. Charles F. Stevens en *Biophysical Journal*, vol. 22, n.º 2, págs. 295-306; mayo, 1978.

CONTROL OF ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN SKELETAL MUSCLE. Douglas M. Fambrough en *Physiological Reviews*, vol. 59, n.º 1, págs. 165-227; enero, 1979.

MICROSISTEMAS DE NEURONAS

GENETIC DISSECTION OF BEHAVIOR. Seymour Benzer en *Scientific American*, vol. 229, n.º 6, págs. 24-37; diciembre, 1973.

THE NERVOUS SYSTEM OF THE LEECH. John G. Nicholls y David Van Essen en *Scientific American*, vol. 230, n.º 1, págs. 38-48; enero, 1974.

THE NEUROBIOLOGY OF CRICKET SONG. David Bentley y Ronald R. Hoy en *Scientific American*, vol. 231, n.º 2, págs. 34-44; agosto, 1974.

CELLULAR BASIS OF BEHAVIOR: AN INTRODUCTION TO BEHAVIORAL NEUROBIOLOGY. Eric R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.

CELLULAR INSIGHTS INTO BEHAVIOR AND LEARNING. Eric R. Kandel en *The Harvey Lectures*, serie 73, págs. 29-92; 1979.

ORGANIZACION DEL CEREBRO

NEUROLOGICAL FOUNDATIONS OF ANIMAL BEHAVIOR. C. Judson Herrick, Henry Holt and Company, 1924.

A GENERAL PROFILE OF THE VERTEBRATE BRAIN WITH SIDELIGHTS ON THE ANCESTRY OF CEREBRAL CORTEX. Walle J. H. Nauta y Harvey J. Karten en *The Neurosciences: Second Study Program*. Rockefeller University Press, 1970.

NEUROLOGY. En *Gray's Anatomy*, 35 edición inglesa. Dirigido por Roger Warwick y Peter L. Williams, W. B. Saunders Company, 1973.

DESARROLLO DEL CEREBRO

PLASTICITY OF OCULAR DOMINANCE COLUMNS IN MONKEY STRIATE CORTEX. D. H. Hubel, T. N. Wiesel y S. LeVay en *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*. vol. 278, n.º 961, págs. 377-409; 26 de abril de 1977.

ASPECTS OF NEURAL DEVELOPMENT W. Maxwell Cowan en *International Review of Physiology*, vol. 17: *Neurophysiology III*, dirigido por R. Porter, University Park Press, 1978.

DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY. Marcus Jacobson. Plenum Press, 1978.

QUIMICA DEL CEREBRO

CHEMISTRY OF SYNAPTIC TRANSMISSION: ESSAYS AND SOURCES. Dirigido por Zach W. Hall, John G. Hildebrand y Edward A. Kravitz. Chiron Press, 1974.

HANDBOOK OF PSYCHOPHARMACOLOGY. Dirigido por Leslie L. Iversen, Susan D. Iversen y Solomon H. Snyder. Plenum Press, 1975-78.

THE BIOCHEMICAL BASIS OF NEUROPHARMACOLOGY. Jack R. Cooper, Floyd E. Bloom y Robert H. Roth. Oxford University Press, 1978.

CENTRALLY ACTING PEPTIDES. Dirigido por J. Hughes. University Park Press, 1978.

BEHAVIORAL PHARMACOLOGY. Susan D. Iversen y Leslie L. Iversen. Oxford University Press, 2.ª edición en prensa.

MECANISMOS CEREBRALES DE LA VISION

RECEPTIVE FIELDS AND FUNCTIONAL ARCHITECTURE OF MONKEY STRIATE CORTEX. D. H. Hubel y T. N. Wiesel en *The Journal of Physiology*, vol. 195, n.º 2, págs. 215-244; noviembre, 1968.

FERRIER LECTURE: FUNCTIONAL ARCHITECTURE OF MACAQUE MONKEY VISUAL CORTEX. D. H. Hubel and T. N. Wiesel en *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*, vol. 198, págs. 1-59; 1977.

ANATOMICAL DEMONSTRATION OF ORIENTATION COLUMNS IN MACAQUE MONKEY. David H. Hubel, Torsten N. Wiesel y Michael P. Stryker en *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 177, n.º 3, págs. 361-379; 1 de febrero de 1978.

MECANISMOS CEREBRALES DEL MOVIMIENTO

CORTICOSPINAL NEURONES: THEIR ROLE IN MOVEMENT. C. G. Phillips y R. Porter. Academic Press, 1977.

THE ORGANIZATION OF VOLUNTARY MOVEMENT: NEUROPHYSIOLOGICAL MECANISMS. Ya. M. Kots. Plenum Press, 1977.

THE PURPOSIVE BRAIN. Ragnar Granit. The MIT Press, 1977.

CONCEPTS OF MOTOR ORGANIZATION. F. A. Miles y E. V. Evarts en *Annual Review of Psychology*, vol. 30, págs. 327-362; 1979.

ESPECIALIZACIONES DEL CEREBRO HUMANO

SELECTEC PAPERS ON LANGUAGE AND THE BRAIN. Norman Geschwind. D. Reidel Publishing Co., 1974.

THE INTEGRATED MIND. Michael S. Gazzaniga y Joseph E. Ledoux. Plenum Press, 1978.

RIGHT-LEFT ASYMMETRIES IN THE BRAIN. Albert M. Galaburda, Marjorie LeMay, Thomas L. Kemper y Norman Geschwind en *Science*, vol. 199, n.º 4311, págs. 852-856; 1978.

ENFERMEDADES CEREBRALES

BRAIN WORK: THE COUPLING OF FUNCTION, METABOLISM AND BLOOD FLOW IN THE BRAIN. Dirigido por David H.

Ingvar y Niels A. Lassen. Munksgaard, 1975.

THE BIOLOGICAL ROOTS OF MENTAL ILLNESS: THEIR RAMIFICATIONS THROUGH CEREBRAL METABOLISM, SYNAPTIC ACTIVITY, GENETICS, AND THE ENVIRONMENT. Seymour S. Kety en *The Harvey Lectures*, serie 71, págs. 1-22; 1978.

GENETIC TRANSMISSION OF SCHIZOPHRENIA. Dennis K. Kinney y Steven Matthysse en *Annual Review of Medicine*, vol. 29, págs. 459-473; 1978.

RITMOS ELECTRICOS DEL CEREBRO E INTEGRACION SENSORIOMOTRIZ

THE SEPTAL NUCLEI. J. F. DeFrance. Plenum Press, 1974.

THE LIMBIC SYSTEM. R. L. Isaacson. Plenum Press, 1974.

THE HIPPOCAMPUS AS A COGNITIVE MAP. J. O'Keefe y L. Nadel. Oxford University Press, 1978.

REFLEXIONES EN TORNO AL CEREBRO

THE GENETICS OF *CAENORHABDITIS ELEGANS*. S. Brenner en *Genetics*, vol. 77, n.º 1, págs. 71-94; enero, 1974.

CENTRAL PROJECTION OF OPTIC TRACT FROM TRANSLOCATED EYES IN THE LEOPARD FROG (*RANA PIPIENS*). Martha Constantine-Paton and Robert R. Capranica en *Science*, vol. 189, n.º 4201, págs. 480-482; 1975.

JUEGOS MATEMATICOS

PROSE POEMS. William S. Walsh en *Handy-Book of Literary Curiosities*. Gale Research Co., 1966.

GRAPHICAL SOLUTION OF THE EQUATION $a^b = b^a$. Thomas W. Shilgalis en *The Mathematics Teacher*, vol. 66, n.º 3, pág. 235; marzo, 1973.

TALLER Y LABORATORIO

THE EFFECTS OF NUCLEAR WEAPONS. Dirigido por Samuel Glasstone y Philip J. Dolan. U.S. Department of Defense and U.S. Department of Energy. Government Printing Office, 1977.

THE KFM: A HOMEMADE YET ACCURATE AND DEPENDABLE FALLOUT METER. Cresson H. Kearny, Paul R. Barnes, Conrad V. Chester y Margaret W. Cortner. Oak Ridge National Laboratory. National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce; enero, 1978.